



BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

93628



Bescheinigung

Die Bayer Aktiengesellschaft in 5090 Leverkusen hat
eine Patentenmeldung unter der Bezeichnung

"Neue Derivate von 3,4,5-Trihydroxypiperidin,
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung"

am 24. Dezember 1977 beim Deutschen Patentamt einge-
reicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue
Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patent-
anmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die
Symbole C07D 211-40 und A61K 31-445 der Internationalen
Patentklassifikation erhalten.

München, den 21. Juli 1978

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

MG-

Aktenzeichen:

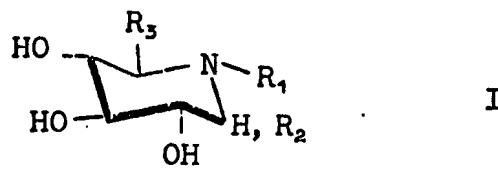
P 27 58 025.2

Grosse-Ruyken:

Neue Derivate von 3,4,5-Trihydroxypiperidin, Verfahren
zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Derivate von 3,4,5-Trihydroxypiperidin, mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Mittel gegen Diabetes, Hyperlipämie und Adipositas, sowie in der Tierernährung zur Beeinflussung des Fleisch/Fettverhältnisses zugunsten des Fleischanteils.

Die neuen Derivate lassen sich durch Formel I wiedergeben,



in der

R₁ H oder einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten aromatischen oder heterocyclischen Rest darstellt und

R_2 -H, -OH, -OR', -SH, -SR', -NH₂, -NHR', -N_R^{R'}, , NH₂CH₂-, NHR'-CH₂-, NR'R''-CH₂-, -COOH, -COOR', HO-CH₂-, R'CO-NHCH₂-, R'CO-NR''CH₂-, R'SO₂NHCH₂-, R'SO₂-NR''CH₂-, -SO₃H, -CN, -CONH₂, -CONHR' oder -CONR'R'' bedeutet und

R_3 die für R_1 gegebene Bedeutung annehmen kann, vorzugsweise aber für -H, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂-NH₂, NHR'-CH₂-, NR'R''-CH₂-, R'CONH-CH₂-, R'CO-NR''CH₂-, Hal-CH₂-, R'O-CH₂-, R'COOCH₂-, R'SO₂O-CH₂-, R'SO₂NHCH₂-, R'SO₂-NR''CH₂-, R'NH-CO-NH-CH₂-, R'NH-CS-NH-CH₂-, R'O-CO-NH-CH₂-, -CN, -COOH, -COOR', -CONH₂, -CONHR', -CONR'R'' steht,

wobei

R' , R'' die vorstehend für R_1 genannten Bedeutungen annehmen kann,

und wobei für den Fall $R_3 = -CH_2OH$ und $R_2 = H$ oder OH R_1 , ein gegebenenfalls substituierter, geradkettiger, verzweigter oder cyclischer gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder heterocyclischer Rest ist, d.h. daß R_1 nicht H ist;

und für den Fall $R_3 = H$ und $R_2 = H$, OH, SO₃H, -CN und CH₂-NH₂ R_1 , ein gegebenenfalls substituierter, geradkettiger, verzweigter oder cyclischer gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder heterocyclischer Rest ist, d.h. daß R_1 nicht H ist;

und für den Fall $R_3 = -CH_2-NH_2$ und $R_2 = OH$ R_1 , ein gegebenenfalls substituierter, geradkettiger, verzweigter oder cyclischer gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder heterocyclischer Rest ist, d.h. daß R_1 nicht H ist.

Bevorzugt bedeuten R₁, R', R'' einen Alkylrest mit 1 bis 30 insbesondere 1 bis 18 C-Atomen, einen Alkenylrest oder Alkinylrest mit 2 bis 18 insbesondere 3 bis 10 C-Atomen, einen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 3 bis 10 C-Atomen, der gesättigt, einfach oder doppelt ungesättigt sein kann, einen Arylrest mit 6 oder 10 C-Atomen, einen heterocyclischen Rest mit 3 bis 8 insbesondere 3 bis 6 Ringgliedern, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, insbesondere N, O, S enthalten kann und an dem ein Benzolring oder ein weiterer Heterozyklus der genannten Art ankondensiert sein kann, wobei die genannten Reste 1 bis 5 insbesondere 1, 2 oder 3 Substituenten tragen können.

Als Substituenten für Alkyl seien beispielhaft aufgeführt: Hydroxy, Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methoxy und Aethoxy; Acyloxy, wobei der Acylrest von aliphatischen Carbonsäuren mit 1 bis 7 C-Atomen, aromatischen Carbonsäuren insbesondere Phenylcarbonsäuren, die im Phenylrest durch -OH, -Halogen, insbesondere F, Cl, Br, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Nitro und/oder Amino substituiert sein können, heterocyclischen Carbonsäuren, die sich von 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen ableiten, die 1 bis 3 Heteroatome (N, O, S) enthalten und im heterocyclischen Ring durch C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Amino substituiert sein können, abgeleitet ist; Amino, Monoalkylamino und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen je Alkylrest, insbesondere Monomethylamino, Monoäthylamino, Dimethylamino und Diäthylamino, Monoacylamino, wobei der Acylrest von aliphatischen Carbonsäuren mit 1 bis 7 C-Atomen, aromatischen Carbonsäuren insbesondere Phenylcarbonsäuren, die im Phenylrest durch -OH, -Halogen, insbesondere F, Cl, Br, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Nitro und/oder Amino substituiert sein können, heterocyclischen

Carbonsäuren, die sich von 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen ableiten, die 1 bis 3 Heteroatome (N,O,S) enthalten und im heterocyclischen Ring durch C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Amino substituiert sein können, abgeleitet ist; Mercapto, Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methylthio und Aethylthio; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom; Alkylcarbonyl mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest; Carboxy, Nitro, Cyan, die Aldehydfunktion, die Sulfonsäuregruppe; sowie heterocyclische Reste der oben genannten Art, insbesondere auch von Zuckern, ganz besonders von Hexosen oder Pentosen abgeleitete heterocyclische Reste, die direkt über ein Ringatom oder über eine -O-, -S- oder -NH-Brücke mit dem Alkylrest verbunden sein können.

Beispiele für heterocyclische Substituenten der Alkylreste sind: Phthalimido, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Glucopyranosyl, Ribofuranosyl, Oxiranyl u. dgl.

Des weiteren eignen sich als Substituenten der Alkylreste aromatische Reste wie Naphthyl und insbesondere Phenyl, die einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe -OH, -NH₂, C₁-C₄-Alkyl-NH-, C₁-C₄-Dialkyl-N-, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, -CN, -COOH, -COO-Alkyl (C₁-C₄), C₁-C₆-Alkyl, Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkylthio, -SH, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, -SO₃H, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-Alkyl (C₁-C₄) tragen können.

Der Alkylrest kann auch einen mono-, bi- oder tricyclischen Substituenten mit vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatomen tragen, der seinerseits durch Hydroxy, Amino, Halogen, insbesondere Fluor, Chlor, Brom, oder -COOH substituiert sein kann.

Der Alkylrest trägt bevorzugt Substituenten wie Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Amino, Monoalkylamino mit 1 bis 4 C-Atomen und Acylamino, wobei der Acylrest von aliphatischen Carbonsäuren mit 1 bis 6 C-Atomen abgeleitet ist.

Für die cyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Reste R₁, R' und R'' kommen die für die Alkylreste genannten Substituenten in Betracht.

Die Arylreste können einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen.

Als Substituenten seien beispielhaft aufgeführt:

Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das seinerseits wieder beispielsweise durch Chlor, Nitro oder Cyan substituiert sein kann; gegebenenfalls substituierte Alkenylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; Hydroxy, Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; Amino, Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen je Alkylrest; Mercapto, Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; Carboxy, Carbalkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Sulfonsäuregruppe, Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Arylsulfonyl, vorzugsweise Phenylsulfonyl; Aminosulfonyl-, Alkylamino- und Dialkylaminosulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, vorzugsweise Methyl- und Dimethylaminosulfonyl; Nitro, Cyan oder die Aldehydgruppe; Alkylcarbonylamino mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; Alkylcarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzoyl, Benzylcarbonyl und Phenyläthylcarbonyl, wobei die zuletzt genannten Alkyl, Phenyl, Benzyl und Phenyläthylreste ihrerseits wieder beispielsweise durch Chlor, Nitro oder Hydroxy substituiert sein können.

Die heterocyclischen Reste R₁ sind bevorzugt von heteroparaffinischen, heteroaromatischen oder heteroolefinischen 5- oder 6-gliedrigen Ringen mit vorzugsweise 1 bis 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen abgeleitet. Als Heteroatome stehen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff. Diese Ringsysteme können weitere Substituenten wie beispielsweise Hydroxy-, Amino- oder C₁-C₄-Alkylgruppen tragen oder an sie können Benzolkerne oder weitere vorzugsweise 6-gliedrige heterocyclische Ringe der genannten Art anelliert sein.

Besonders bevorzugte heterocyclische Reste leiten sich beispielsweise von Furan, Pyran, Pyrrolidin, Piperidin, Pyrazol, Imidazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Triazin, Pyrrol, Pyridin, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin oder Purin ab.

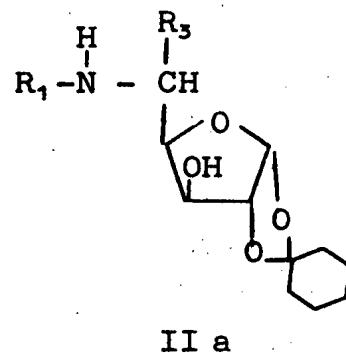
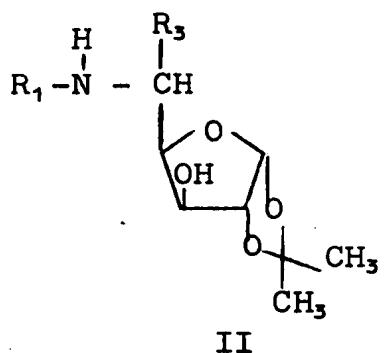
In den Verbindungen der Formel I steht R₂ vorzugsweise für -H, -OH, -SO₃H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₂NH-(C₁-C₆-Alkyl), oder -CH₂NH-C(=O)-(C₁-C₆-Alkyl). Ganz besonders bevorzugt steht R₂ für -H, -SO₃H, -CN.

R₃ steht bevorzugt für Wasserstoff, -CH₂OH, -CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NH-(C₁-C₆-Alkyl) oder -CH₂NH-C(=O)-(C₁-C₆-Alkyl).

Ganz besonders bevorzugt jedoch steht R₃ für -CH₂OH.

Es wurde gefunden, daß die neuen Verbindungen der Formel I potente Inhibitoren für α -Glucosidasen, insbesondere für Disaccharidasen sind. Daher sind die neuen Verbindungen wertvolle Mittel zur Beeinflussung einer Vielzahl von Stoffwechselvorgängen und bereichern somit den Arzneimittelschatz. Gegenüber dem aus der DT-OS 2 656 602 bekannten 2-Hydroxy-methyl-3,4,5-trihydroxypiperidin weisen die neuen Verbindungen vorteilhafte therapeutische Eigenschaften auf.

Weiterhin wurde gefunden, daß man Verbindungen der Formel I erhält, wenn man in Verbindungen der Formel II oder IIa,



in der

R_1 und R_3 , die oben angegebene Bedeutung haben,

durch vorsichtige Säurehydrolyse die Isopropyliden- oder Cyclohexylidenschutzgruppe entfernt, wobei es gegebenenfalls zweckmäßig ist, die Verbindungen der Formel I in der Form von Addukten der schwefligen Säure oder der Blausäure abzufangen ($R_2 = SO_3H$ oder CN). Aus dem Bisulfitadditionsprodukten werden die Verbindungen der Formel I mit $R_2 = OH$ durch Behandlung mit Basen, vorzugsweise Erdalkalihydroxiden wie $Ca(OH)_2$, oder $Sr(OH)_2$, insbesondere aber $Ba(OH)_2$ in Freiheit gesetzt. Durch Umsetzung mit Wasserstoff-Donor-Reduktionsmitteln wie beispielsweise $NaBH_4$ werden aus den Verbindungen der Formel I mit $R_2 = OH$ die Verbindungen der Formel I mit $R_2 = H$ gewonnen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man Verbindungen der Formel I erhält, wenn man die Verbindungen der Formel I mit $R_2 = OH$ in an sich bekannter Weise mit Blausäure zu Verbindungen der Formel I mit $R_2 = CN$ umsetzt und gegebenenfalls aus diesen durch katalytische Hydrierung der Nitrilgruppe Verbindungen

mit $R_2 = -CH_2NH_2$ erhält und die Aminogruppe gegebenenfalls in an sich bekannter Weise zu Verbindungen, bei denen $R_2 = R'CONCH_2-$, $R'CONR''CH_2-$, $NHR'-CH_2-$, $NR'R''-CH_2-$ oder $R'SO_2NHCH_2-$ ist, acyliert, alkyliert oder sulfonyliert.

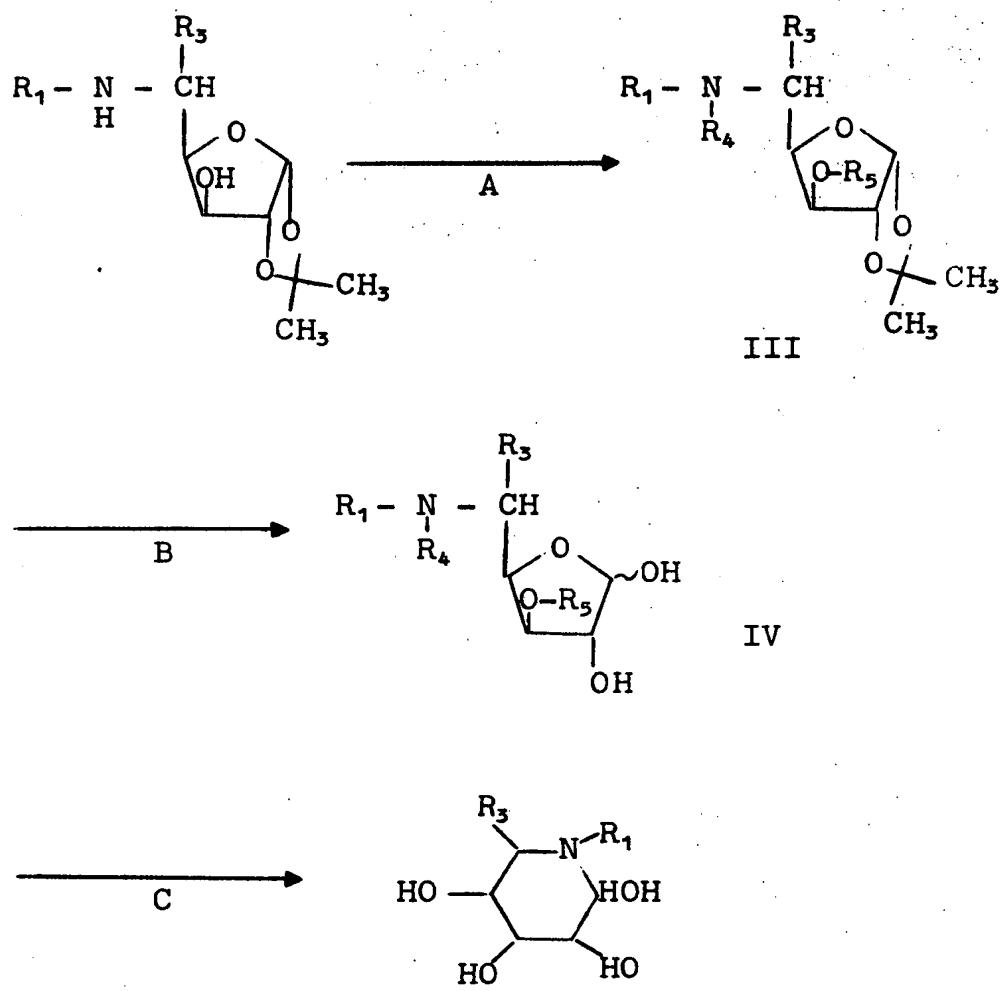
Die Verbindungen der Formel I, bei denen $R_2 = OR'$, $-SH$, $-SR'$, $-NH_2$, $-NHR'$ oder $-NR'R''$ ist, können erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I mit $R_2 = -OH$ in an sich bekannter Weise mit Alkoholen ($R'OH$), H_2S , Mercaptanen ($R'SH$), Ammoniak oder Aminen (H_2NR' , $HNR'R''$) umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I, bei denen $R_2 = COOH$ ist, werden erhalten, indem man Verbindungen der Formel I mit $R_2 = -CN$ in an sich bekannter Weise hydrolysiert.

Aus den so erhaltenen Carbonsäuren lassen sich in an sich bekannter Weise Verbindungen der Formel I mit $R_2 = -COOR'$ durch Umsetzung mit Alkoholen ($R'OH$), Verbindungen der Formel I mit $R_2 = -CONHR'$ oder $-CONR'R''$ oder $-CONH_2$ durch Aminolyse der Ester mit NH_3 , $R'NH_2$ bzw. $R'R''NH$ erhalten.

Verbindungen der Formel I mit $R_2 = -OH$ können auch erhalten werden, wenn man Verbindungen der Formel II in einem Reaktionsschritt A mit Trifluoracetanhydrid zu Verbindungen der Formel III umsetzt und dann im Reaktionsschritt B durch Säurehydrolyse die Isopropylidenschutzgruppe abspaltet und anschließend im Schritt C im neutralen bis alkalischen Reaktionsmedium die Trifluoracetylgruppe der Verbindung IV entfernt.

Die angegebene Reaktionsfolge lässt sich wie folgt veranschaulichen:



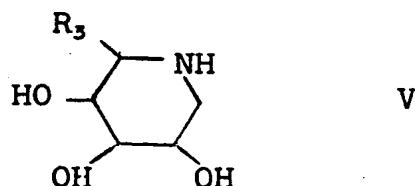
In den Formeln stehen

R_4 für Trifluoracetyl und

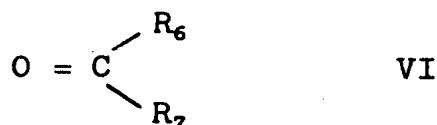
R_5 für Trifluoracetyl oder Wasserstoff.

Diese Reaktionsfolge lässt sich analog auf Verbindungen der Formel IIa übertragen.

Es wurde auch gefunden, daß man Verbindungen der Formel I mit $R_2 = H$ erhält, wenn man Verbindungen der Formel V

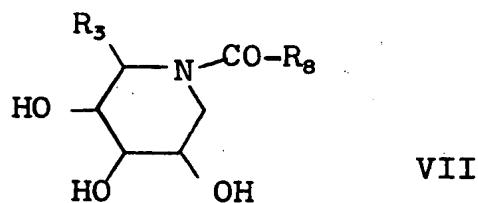


mit Carbonylverbindungen der Formel VI

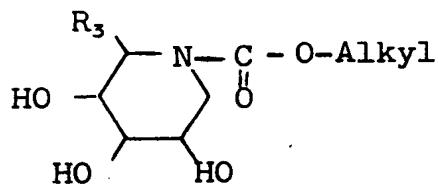


in der R_6 und R_7 entweder H oder die für R_1 gegebene Bedeutung haben oder Glieder eines alicyclischen oder heterocyclischen Ringes sind, in Gegenwart eines Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittels umgesetzt.

Ferner erhält man Verbindungen der Formel I mit $R_2 = H$, wenn man Amide der Formel VII



in der R_8 entweder H ist oder die für R_1 gegebene Bedeutung hat, oder Carbamate der Formel VIII



VIII

- gegebenenfalls auch mit Hydroxyschutzgruppen versehene Derivate dieser Verbindungen - mit einem Amid-Reduktionsmittel zu Aminen reduziert.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit $\text{R}_2 = \text{H}$ besteht darin, daß man Verbindungen der Formel V mit reaktiven Alkylierungsmitteln der Formel IX

$\text{Z} - \text{R}_1$

IX

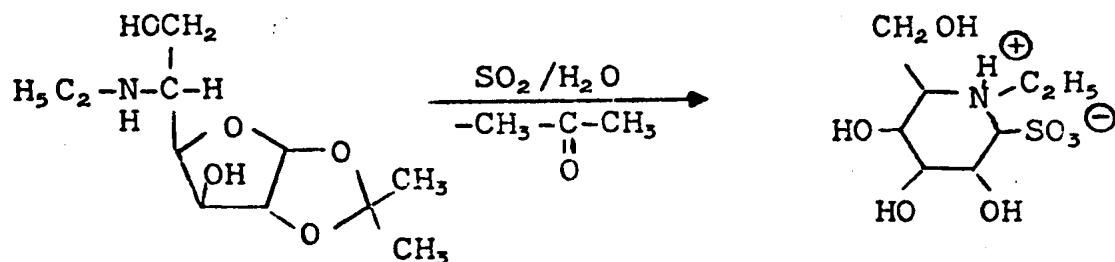
umsetzt, wobei R_1 die oben für Alkyl angegebene Bedeutung hat und Z eine in Alkylierungsmitteln gebräuchliche leicht austretende Gruppe wie beispielsweise Halogenid oder $\text{O}^{\ominus}\text{SO}_3\text{H}$ ist.

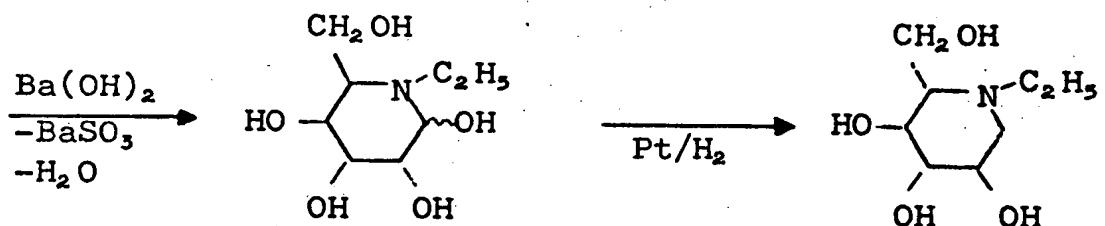
Des weiteren erhält man Verbindungen der Formel I, wenn man beispielsweise in Verbindungen der Formel I mit $\text{R}_3 = -\text{CH}_2\text{OH}$ die $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe selektiv in an sich bekannter Weise in eine $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ -Gruppe verwandelt und diese entweder reduktiv in die $-\text{CH}_3$ -Gruppe oder über eine $-\text{CH}_2-\text{N}_3$ -Gruppe reduktiv in eine Aminogruppe überführt. Verbindungen der Formel I erhält man auch, wenn man in Verbindungen der Formel I mit $\text{R}_3 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ die Aminogruppe in an sich bekannter Weise mit Alkylhalogeniden, Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart eines Wasserstoffdonors, von Carbonsäure- oder Sulfonsäurechloriden, Chlorkohlensäureestern, Isocyanaten und Senfölen derivatisiert.

Verbindungen der Formel I, in denen R₁ ein durch eine Acylamino-, Sulfonylamino-, Alkoxy carbonylamino-, Ureido- oder eine Thioureidogruppe substituierter aliphatischer oder aromatischer Rest ist, erhält man ausgehend von Verbindungen der Formel I, in denen R₁ ein durch eine Aminogruppe substituierter aliphatischer oder aromatischer Rest ist, durch Umsetzung dieser Aminogruppe mit Carbonsäure- oder Sulfonsäurechloriden, mit Chlorkohlensäureestern, Isocyanaten oder Senfölen in an sich bekannter Weise.

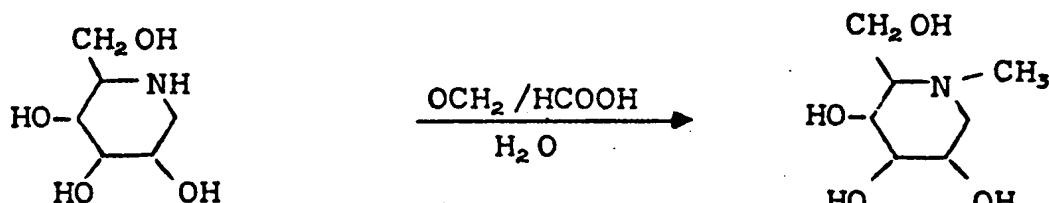
Die einzelnen Verfahrensweisen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe werden im folgenden veranschaulicht:

Verwendet man als Ausgangsstoff eine Verbindung der Formel II mit R₁ = Aethyl, so lässt sich der Reaktionsablauf wie folgt wiedergeben:

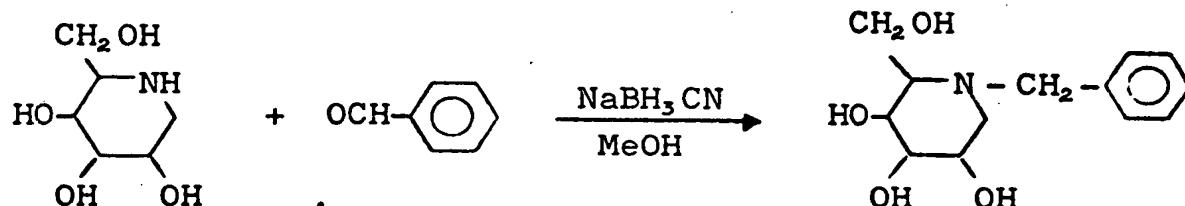




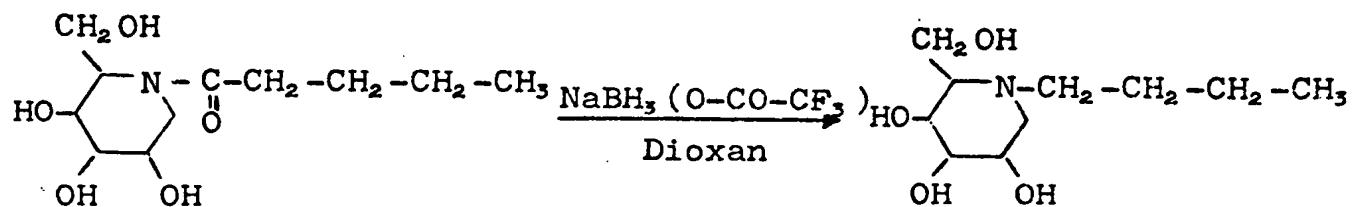
Mit 1-Desoxynojirimycin der Formel V und Formaldehyd als Ausgangsstoffen ergibt sich folgendes Formelschema:



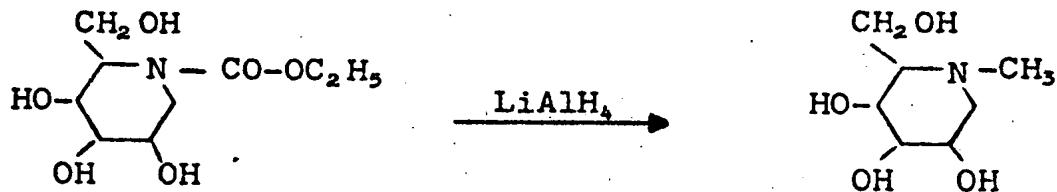
Mit Benzaldehyd als Carbonylkomponente wird die reduktive Alkylierung wie folgt durchgeführt:



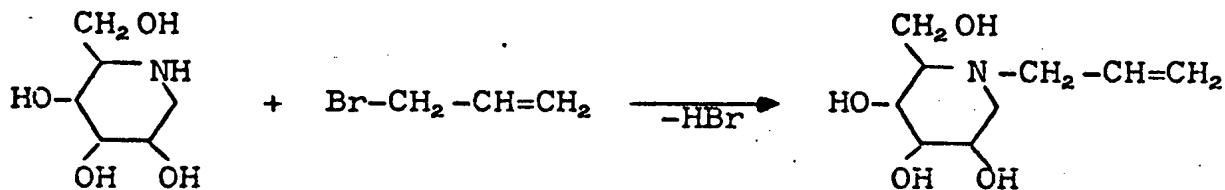
Geht man von Säureamiden der Formel VII aus, so läßt sich die Reaktion wie folgt beschreiben:



Urethane der Formel VIII - gegebenenfalls als mit Hydroxylschutzgruppen versehene Derivate - lassen sich mit LiAlH_4 zum N-Methyl-1-desoxynojirimycin reduzieren:

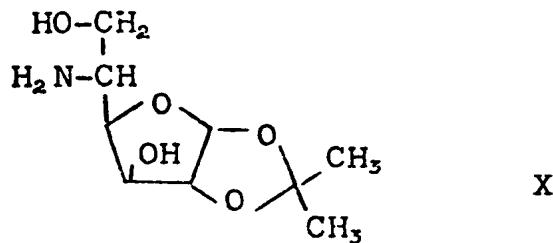


Für die Reaktion von 1-Desoxynojirimycin mit Alkylierungsmitteln sei die Reaktion mit Allylbromid als Beispiel angegeben:



Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel II sind zum Teil bekannt. Dies ist der Fall, wenn $R_3 = \text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ und $R_1 = \text{H}$ ist. Andere Verbindungen der Formel II bzw. IIa sind neu; sie können aber nach an sich bekannten Verfahren aus literaturbekannten Verbindungen hergestellt werden.

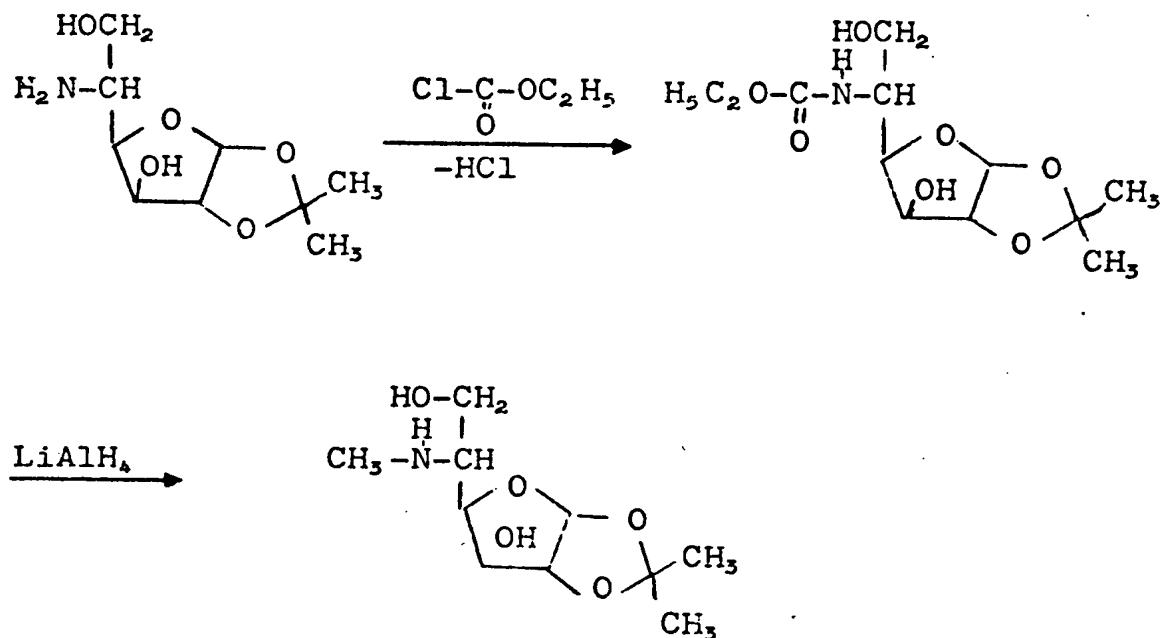
So kann man beispielsweise von der literaturbekannten Verbindung der Formel X



ausgehen und diese mit Carbonylverbindungen der Formel VI in Gegenwart eines Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittels zu Verbindungen der Formel II umsetzen.

Des weiteren kann man die Verbindung X mit reaktiven Säurederivaten zu Säureamiden oder Urethanen umsetzen und diese mit einem Amid-Reduktionsmittel zu Aminen reduzieren.

Dies sei an einem Beispiel veranschaulicht:



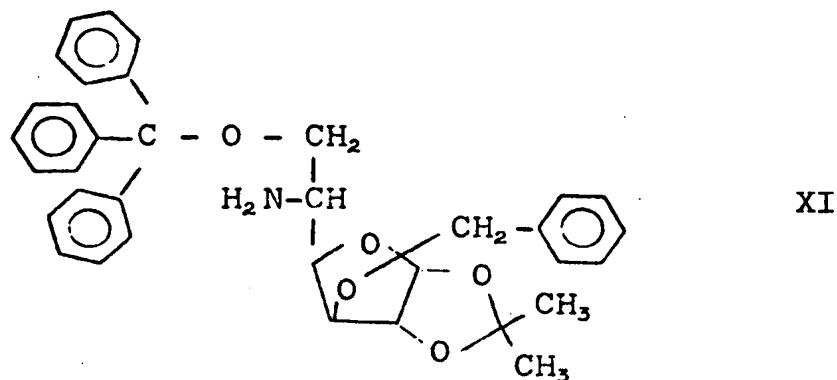
Die Verbindung der Formel X kann man auch mit reaktiven Alkylierungsmitteln der Formel IX

$\text{Z} = \text{R}_1$

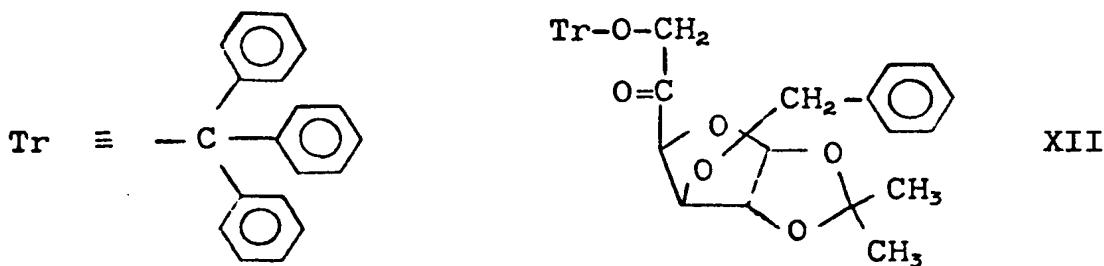
IX

zu Verbindungen der Formel II umsetzen.

Des weiteren kann man auch in die oben erwähnten Reaktionen anstelle der Verbindung X bekannte partiell geschützte Derivate der Formel XI einsetzen.



und anschließend die Trityl- und Benzyl-Schutzgruppen auf bekanntem Wege, beispielsweise mit Natrium in flüssigem Ammoniak, entfernen. Zur Darstellung von Verbindungen der Formel II kann auch die ebenfalls literaturbekannte Verbindung der Formel XII

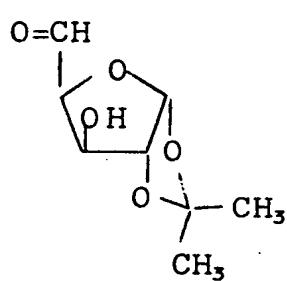


mit Aminen der Formel XIII

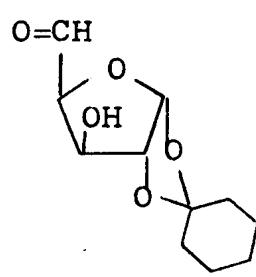


in Gegenwart eines Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittels, beispielsweise in Gegenwart von NaBH_3CN , umgesetzt werden. Bei dieser Reaktion entsteht in der Regel ein Diastereomeren-gemisch. Das nicht erwünschte Diastereomere wird gegebenenfalls auf dieser Stufe oder auf einer späteren Stufe durch die üblichen chromatographischen Methoden oder durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt. Schließlich werden die Trityl- und Benzylschutzgruppe auf bekanntem Wege, beispielsweise mit Natrium, in flüssigem Ammoniak abgespalten.

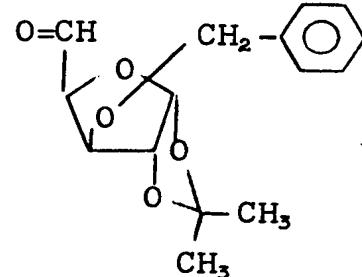
Des weiteren kann man neue Verbindungen der Formel II bzw. IIa auch erhalten, indem man die literaturbekannten Abbauprodukte der D-Glucose der Formeln XIV bis XVI



XIV

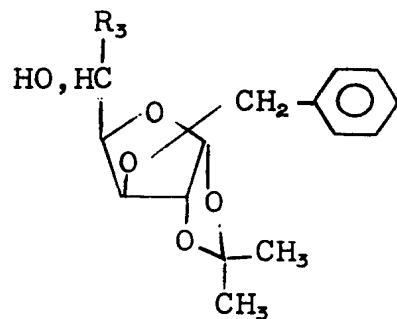


XV



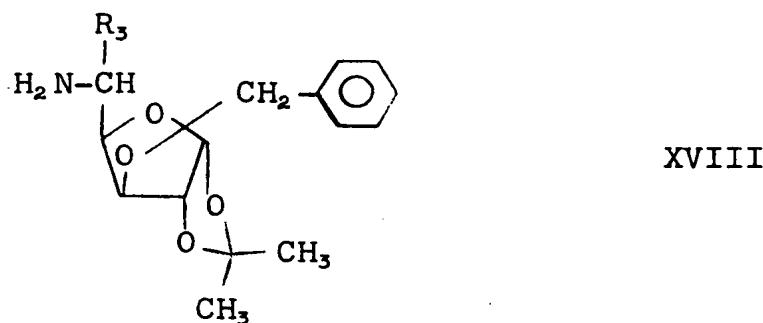
XVI

mit Reagentien mit Carbanioncharakter wie beispielsweise Alkyl-Li oder Grignard-Verbindungen oder dem Li-Salz des 1,3-Dithians zur Reaktion bringt und die erhaltenen Verbindungen der Formel XVII



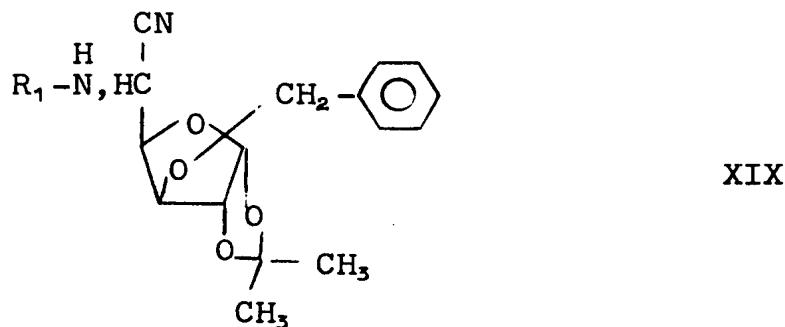
XVII

in an sich bekannter Weise [S. INOUYE et.al., Tetrahedron 23, 2125-2144] über das Keton und das Oxim in das Amin umwandelt, wobei in der Regel ein Gemisch von gluco- und ido-Verbindung entsteht, aus dem sich die gewünschte gluco-Verbindung XVIII durch die üblichen chromatographischen Methoden isolieren läßt.



Die Entfernung der Benzylschutzgruppe durch katalytische Hydrierung oder mit Na in flüssigem NH₃, liefert dann die Verbindungen der Formel II.

Verbindungen der Formel XIX erhält man, wenn man die Aldehyde der Formeln XIV bis XVI in an sich bekannter Weise mit Aminen und Blausäure zu Aminonitrilen umsetzt, beispielsweise XVI zu XIX



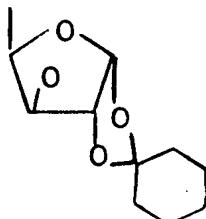
wobei auch hier in der Regel die gewünschte gluco-Verbindung von der ido-Verbindung durch übliche chromatographische Methoden abgetrennt werden muß. Die weitere Abwandlung der Nitrilgruppe durch Hydrierung oder Hydrolyse vor oder nach

der Entfernung der Benzylschutzgruppe führt zu weiteren Verbindungen der Formel II.

Die Umsetzung von XIV bis XVI mit CH-aciden Verbindungen wie beispielsweise Nitroalkanen, Alkylnitrilen, CH-aciden Estern oder Ketonen kann ebenfalls zu Verbindungen der Formel II führen. Dabei erhält man entweder direkt oder durch Dehydratisierung der Aldoladditionsprodukte ungesättigte Verbindungen beispielsweise der Formel XX,

X, Y

C
||
CH



X = -NO₂, -CN, -COOAlkyl

Y = H, Alkyl, Aryl

XX

die durch Michael-Addition von Aminen nach chromatographischer Trennung von gluco- und ido-Isomeren Verbindungen der Formel IIa liefern.

Die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe aus den Verbindungen der Formel II erfolgt in mäßig stark saurer bis schwach saurer Lösung, bevorzugt in einem pH-Bereich zwischen 1 und 4, in wäßriger Lösung oder in einem mit Wasser mischbaren, wasserhaltigen organischen Lösungsmittel. Als Säuren können verdünnte Mineralsäuren wie beispielsweise Schwefelsäure oder auch organische Säuren wie Essigsäure verwendet werden. Die Reaktion wird bevorzugt bei Atmosphärendruck und einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wird die Säure neutralisiert und als Salz oder mit Hilfe eines basischen Ionenaustauschers abgetrennt. Die Isolierung der Verbindungen der Formel I mit $R_2=OH$ erfolgt dann gegebenenfalls durch ein schonendes Entfernen des Lösungsmittels, beispielsweise durch Lyophilisation.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe aus Verbindungen der Formel II besteht darin, daß man die wäßrige oder wasserhaltige alkoholische Lösung der Verbindungen der Formel II mit SO_2 sättigt und mehrere Tage bei Temperaturen zwischen 20° und 50°C aufbewahrt. Die Verbindungen der Formel I fallen dann als meist gut kristallisierende Bisulfitaddukte ($R_2= -SO_3H$) an, aus denen sich die Verbindungen der Formel I mit Hilfe von z.B. wäßrigem $Ba(OH)_2$ freisetzen lassen.

Die Reduktion von Verbindungen der Formel I mit $R_2=OH$ zu Verbindungen der Formel I mit $R_2=H$ erfolgt durch Verwendung von Alkalimetallborhydriden, Alkalimetallcyano-borhydriden oder auch von Dialkylaminoboranen. Bevorzugt ist die Verwendung von Natriumborhydrid in wäßriger Lösung oder in einem mit Wasser mischbaren wasserhaltigen organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Dioxan, bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls erhöhter Temperatur. Ganz besonders bevorzugt erfolgt die Reduktion jedoch katalytisch mit Pt oder Pd als Katalysator oder in Gegenwart von Raney-Ni. Dabei arbeitet man bevorzugt in wäßriger Lösung bei Raumtemperatur.

Das Ausgangsprodukt der Formel V mit $R_3= -CH_2OH$ ist bekannt und wird entweder durch katalytische Hydrierung aus dem durch Fermentation erhältlichen Nojirimycin [s. S. INOUYE et.al., Tetrahedron 23, 2125-2144 (1968)] oder durch Extraktion aus

Maulbeerbaumrinde (s. DT-OS 2 656 602) oder aber vollsynthetisch gewonnen. Nach einem neuen vorteilhaften Verfahren kann man 1-Desoxynojirimycin auch dadurch herstellen, daß man Organismen der Familie Bacillaceae in üblichen Nährösungen bei Temperaturen von etwa 15 bis etwa 80°C etwa 1 bis etwa 8 Tage unter Belüftung in üblichen Fermentationsgefäß en kultiviert, die Zellen abschleudert und die Desoxyverbindung aus der Kulturbrühe oder den Zellextrakten durch übliche Reinigungsverfahren isoliert
/Deutsche Patentanmeldung P 26 58 563.7 - (Le A 17 587).

Die Carbonylverbindungen der Formel VI sind entweder bekannt oder können nach Standardverfahren hergestellt werden.

Als typische Beispiele seien im einzelnen genannt:

Gerad- oder verzweigtkettige Alkylaldehyde wie Formaldehyd, Acetaldehyd, n-Propanal, n-Butanal, 2-Methylpropanal, n-Pentanal, 2-Methylbutanal, 3-Methylbutanal, 2,2-Dimethylpropanal, n-Hexanal, 2-Äthylbutanal, n-Heptanal und n-Octanal; Alkenylaldehyde wie Propenal, 2-Methylpropenal, 2-Butenal, 2-Methyl-2-butenal, 2-Äthyl-2-hexenal; Cyclische Aldehyds wie Cyclopropancarbaldehyd, Cyclopentancarbaldehyd, Cyclopentancet-aldehyd, Cyclohexancarbaldehyd; Benzaldehyd, o-, m- und p-toluolcarbaldehyde und Phenylacetraldehyd; durch Hydroxy substituierte gerad- und verzweigtkettige Alkylaldehyde wie 5-Hydroxypentanal, 2-Hydroxy-3-methylbutanal, 2-Hydroxy-2-methylpropanal, 4-Hydroxybutanal, 2-Hydroxypropanal und 8-hydroxyoctanal; durch Amino substituierte gerad- und verzweigtkettige Alkylaldehyde wie 5-Aminopentanal, 2-Aminopropanal, 3-Amino-propanal, 4-Aminobutanal, 2-Amino-3-methylbutanal, 8-Amino-octanal und mono-N-Alkylderivate davon; und durch Amino und Hydroxy disubstituierte gerad- und verzweigtkettige

Alkylaldehyde wie 2-Hydroxy-5-aminopentanal, 3-Hydroxy-3-methyl-4-aminobutanal, 2-Hydroxy-4-aminobutanal, 2-Hydroxy-3-aminopropanal, 2-Hydroxy-2-methyl-3-aminopropanal, 2-Amino-3-hydroxyoctanal und mono-N-Alkylderivate davon.

Des weiteren:

Methoxy-acetaldehyd, Aethoxy-acetaldehyd, n-Propoxy-acetaldehyd, i-Propoxy-acetaldehyd, n-Butoxy-acetaldehyd, i-Butoxy-acetaldehyd, tert.-Butoxy-acetaldehyd, Cyclopropylmethyloxy-acetaldehyd, Cyclopropoxycetaldehyd, 2-Methoxy-äthoxy-acetaldehyd, 2-Aethoxy-äthoxy-acetaldehyd, 2-Methoxy(1-methyl-äthoxy)-acetaldehyd, 2-Aethoxy(1-methyl-äthoxy)-acetaldehyd, Phenoxy-acetaldehyd, 2-Methoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-n-Propoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-(i-Propoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(n-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(i-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(tert.-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropylmethyloxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropyloxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Methoxy-äthoxy- α -methyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-äthoxy- α -methyl-acetaldehyd, 2-Methoxy-(1-methyl-äthoxy) α -methyl-acetaldehyd, 2-Methoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropylmethyloxy-acetaldehyd, 2- ω -Butoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, Methylthio-acetaldehyd, Aethylthio-acetaldehyd, n-Propylthio-acetaldehyd, i-Propylthio-acetaldehyd, Cyclopropylmethylthio-acetaldehyd, 3-Methoxy-propanal, 3-Aethoxypropanal, 3-n- und 3-i-propoxy-propanal, 3-n-, 3-i- und 3-tert.-Butoxy-propanal, 3-Cyclopropyloxy-propanal, 3-Cyclopropylmethyloxy-propanal, 3-Methoxy-3-methyl-propanal, 3-Aethoxy-3-methyl-propanal, 3-n- und 3-i-propoxy-3-methyl-propanal, 3-n-, 3-i- und 3-tert.-Butoxy-3-methyl-propanal, 2,3 und 4-Methoxy-butanal, 2,3 und 4-Aethoxy-butanal, 2-Methylthio-propanal, 2-Aethylthio-propanal, 3-Methylthio-propanal, 3-Aethylthio-propanal, 2-Methylthio-butanal, 3-Methylthio-butanal, 4-Methylthio-butanal, Furfurol, Tetrahydrofurfurol, Thiophen, 5-Bromthiophen, 5-Methylfurfurol, Pyran-carbaldehyd.

Außerdem seien als Ketone beispielsweise genannt:

Aceton, Methyläthylketon, Methyl-n-propylketon, Diäthylketon, Methylbutylketon, Cyclopentanon, Di-n-propyl-keton, Cyclohexanon, 3-Methylcyclohexanon, 4-Methylcyclohexanon, Acetophenon, Propiophenon, Butyrophenon, Phenylaceton, p-Methoxyacetophenon, m-Nitroacetophenon.

Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel kann man beispielsweise Ameisensäure verwenden (Leuckart-Wallach-Reaktion). Die Ameisensäure wird in großem Überschuss verwendet. Mit Formaldehyd als Carbonylkomponente kann die Reaktion in wässriger Lösung durchgeführt werden, mit Ketonen und weniger reaktionsfähigen Aldehyden in wasserfreier Ameisensäure. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen 100 und 200°C, gegebenenfalls muß die Reaktion in einem Autoklaven durchgeführt werden.

Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel kann man auch katalytisch erregten Wasserstoff verwenden. Als Katalysator kommt vor allem Raney-Nickel in Frage, es können aber auch Edelmetallkatalysatoren Verwendung finden. Die Reaktion wird im allgemeinen bei Drucken zwischen 80 und 150 Atmosphären H₂-Druck und Temperaturen zwischen 70 und 150°C durchgeführt. Als Lösungsmittel werden protische, polare Lösungsmittel besonders Alkohole bevorzugt.

Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel werden auch Alkalimetallcyanoborhydride, Dialkylaminoborane und Alkalimetallborhydride verwendet. Besonders bevorzugt in dieser Verfahrensvariante ist die Verwendung von Natriumcyanoborhydrid.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Raumtemperatur durchgeführt. Es kann aber auch günstig sein, auf Rückflußtemperatur zu erhitzen.

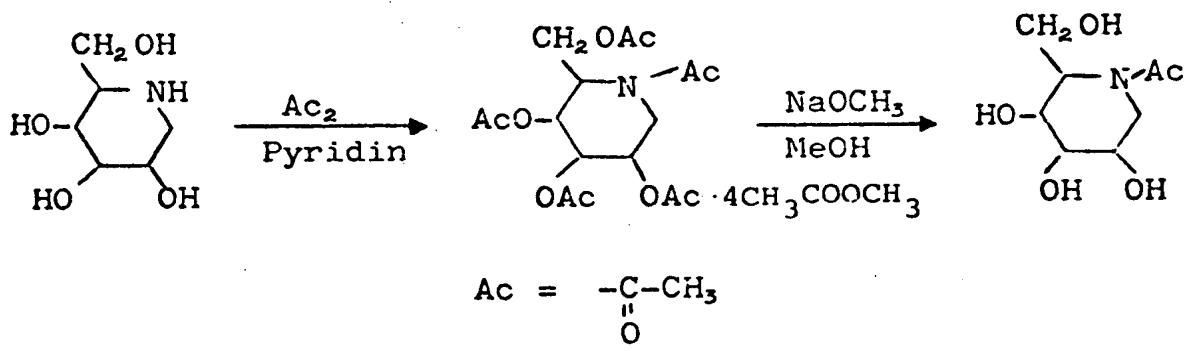
Das Verfahren wird üblicherweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Obwohl wasserfreie aprotische Lösungsmittel eingesetzt werden können (z.B. Tetrahydrofuran, wenn das Reduktionsmittel Morpholinoboran ist), wird gewöhnlich doch ein protisches Lösungsmittel verwendet.

Als solches eignet sich besonders ein niederes Alkanol. Es kann aber auch Wasser oder ein wässriges niedriges Alkanol (z.B. wässriges Methanol oder Aethanol) oder andere wässrige Lösungsmittelsysteme, wie z.B. wässriges Dimethylformamid, wässriges Hexamethylphosphorsäuretriamid, wässriges Tetrahydrofuran oder wässriger Aethylenglycoldimethyläther verwendet werden.

Das Verfahren wird gewöhnlich in einem pH-Bereich von 1 bis 11 durchgeführt, bevorzugt ist ein pH-Bereich zwischen 4 und 7.

Die Säureamide der Formel VII und Urethane der Formel VIII sind zum Teil bekannt oder können nach bekannten Verfahren aus Verbindung V und reaktiven Säurederivaten, die auch in situ aus den freien Säuren gebildet werden können, erhalten werden.

Dabei kann die Reaktion so geführt werden, daß nur die Aminogruppe der Verbindung V mit dem Säurederivat reagiert, beispielsweise durch Verwendung überschüssigen Säureanhydrids in einer wässrigen oder alkoholischen Lösung oder aber so, daß zunächst die peracylierten Verbindungen entstehen, die dann durch Umsetzung mit alkoholischem Ammoniak oder durch Alkalialkoholat katalysierte Umesterung in die N-acylierten Verbindungen überführt werden. Letzteres Verfahren sei an einem Beispiel erläutert:

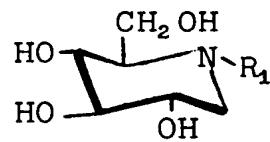


Die Reduktion der Säureamide der Formel II zu Aminen der Formel I ($R = H$) kann mit komplexen Metallhydriden oder auch mit Borwasserstoffverbindungen erfolgen. Bevorzugt ist die Verwendung von NaBH_4 in Pyridin oder auch von Natriumacyloxyborhydriden, besonders die von Natriumtrifluoracetoxymethoxyborhydrid. Die Reduktionsmittel werden in der Regel im Überschuss eingesetzt. Natriumtrifluoracetoxymethoxyborhydrid wird *in situ* aus Natriumborhydrid und Trifluoressigsäure erzeugt. Als Lösungsmittel kommen neben Pyridin polare aprotische Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diglyme in Frage. Die Reaktion wird bevorzugt bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Gegebenenfalls kann auch LiAlH_4 zur Reduktion verwendet werden, bevorzugt dann, wenn die Hydroxylgruppen vorher auf üblichem Wege geschützt werden.

Die reaktiven Alkylierungsmittel der Formel IX sind bekannt oder können nach gängigen Verfahren hergestellt werden. Die Umsetzung mit der Verbindung V erfolgt in inertem organischen Lösungsmitteln bei Raum- bis Siedetemperatur mit oder ohne Zusatz eines säurebindenden Mittels.

Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen aufgeführt :

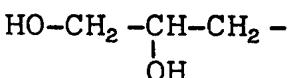
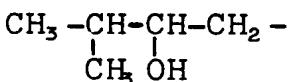
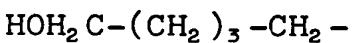
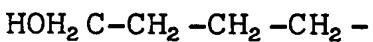
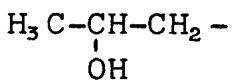
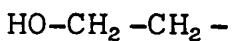
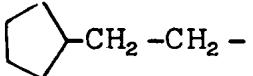
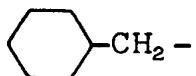
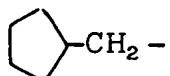
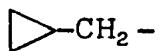
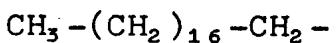
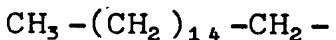
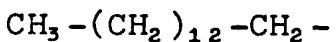
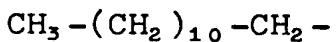
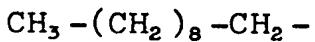
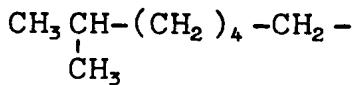
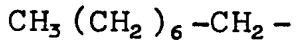
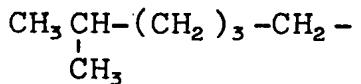
Verbindungen der Formel



R₁

- CH₃
- CH₃CH₂ -
- CH₃CH₂CH₂ -
- CH₃CHCH₃
- CH₃CH₂CH₂CH₂ -
- CH₃-CH-CH₂-CH₃
- H₃C CH-CH₂-
H₃C
- H₃C
H₃C-C-
H₃C
- CH₃(CH₂)₃-CH₂ -
- H₃C CH-CH₂-CH₂-
H₃C
- CH₃CHCH₂CH₂CH₃
- CH₃CH₂CHCH₂CH₃
- CH₃CHCH₂CH₂-
CH₃
- CH₃(CH₂)₄-CH₂ -
- CH₃(CH₂)₅-CH₂ -
- CH₃CHCH₂CH₂CH₂-
CH₃

R₁

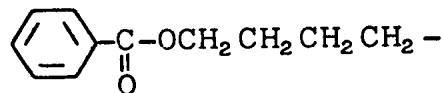


R₁

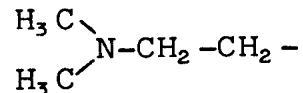
CH₃OCH₂-CH₂-

C₃H₇OCH₂-CH₂-

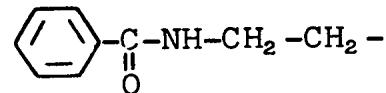
CH₃COOCH₂-CH₂-



H₂N-CH₂-CH₂-



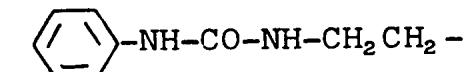
CH₃CONH-CH₂-CH₂-



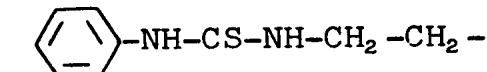
C₂H₅OCONH-CH₂-CH₂-

CH₃CO-N^{CH₃}-CH₂-CH₂-

CH₃NH-CO-NH-CH₂CH₂-



CH₃NH-CS-NH-CH₂CH₂-



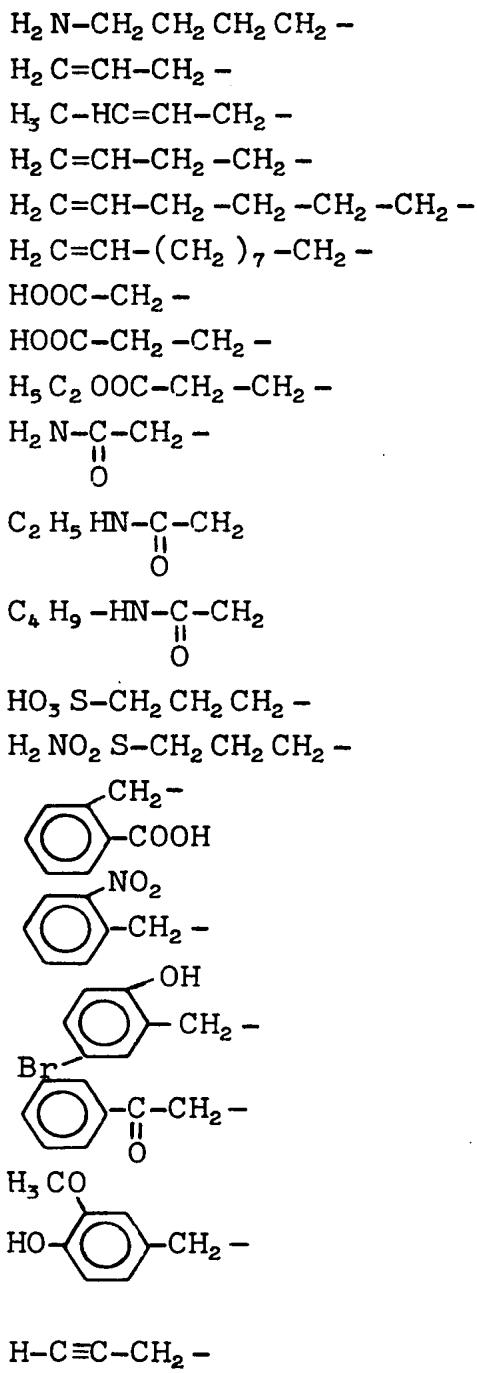
H₂N-CH₂CH₂CH₂-

CH₃CONHCH₂CH₂CH₂-

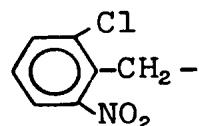
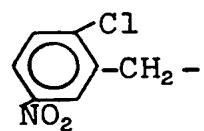
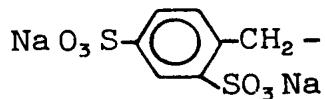
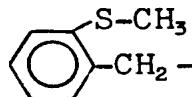
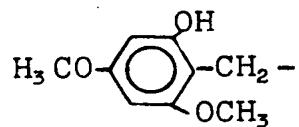
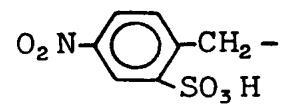
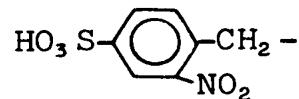
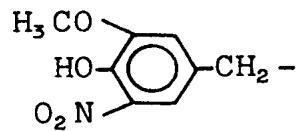
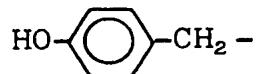


CH₃NHCONHCH₂CH₂CH₂-

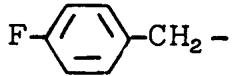
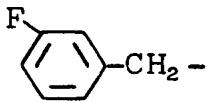
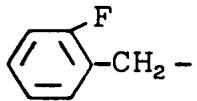
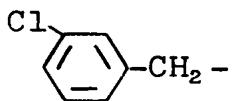
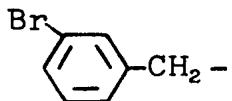
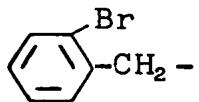
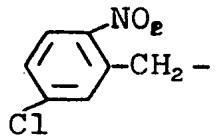
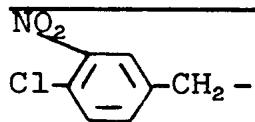
R₁



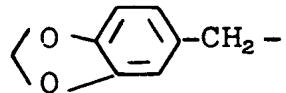
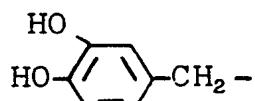
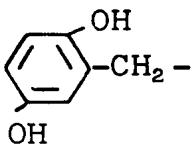
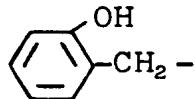
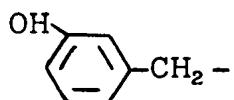
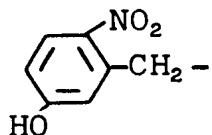
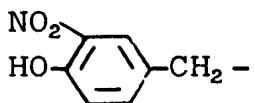
R₁



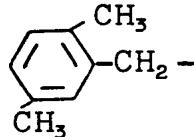
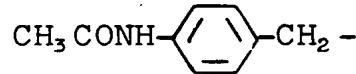
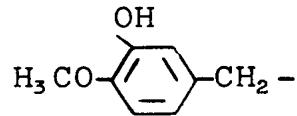
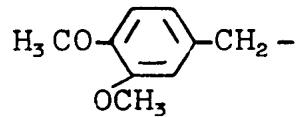
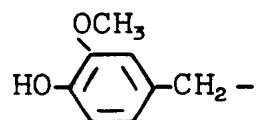
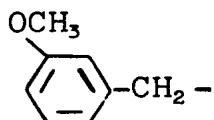
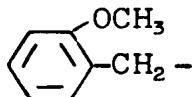
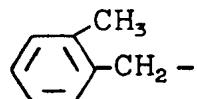
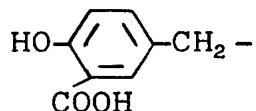
R₁



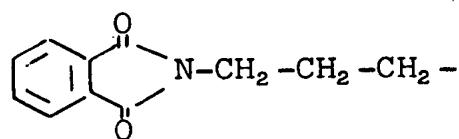
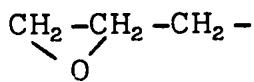
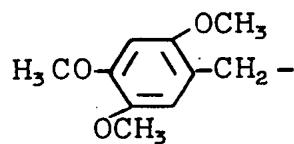
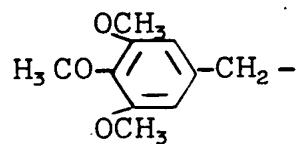
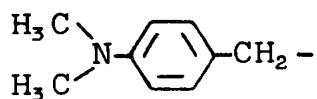
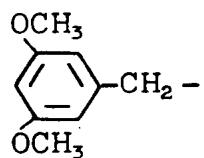
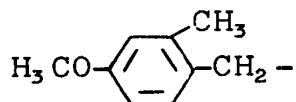
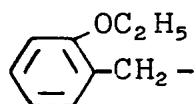
R₁



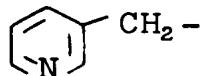
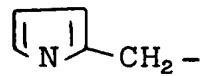
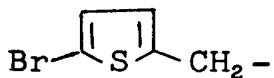
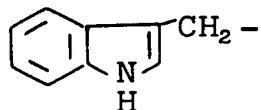
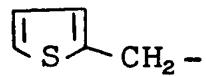
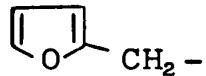
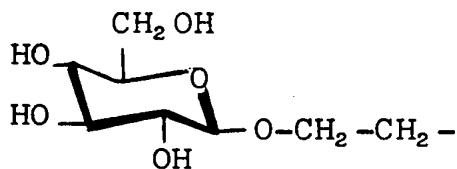
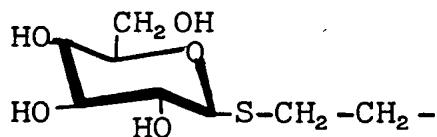
R₁



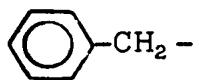
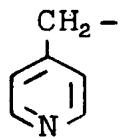
R₁



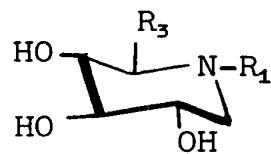
R₁



R₁



Verbindungen der Formel



R₁

H-
H-
H-
H-
H-
H-
H-

H-
H-
H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

R₃

CH₃-
CH₃CH₂-
CH₃CH₂CH₂-
CH(CH₂)₆-CH₂-
H₃C-O-CH₂-
H₅C₂-O-CH₂-
H₃C-COO-CH₂-

-COO-CH₂-
H₂N-CH₂-
CH₃CO-NH-CH₂-

-CO-NH-CH₂-
-CO-N(CH₃)-CH₂-

CH₃NHCONH-CH₂-

-NHCONH-CH₂-
CH₃-CH₂-N-C(=S)-NH-CH₂-

C₂H₅OCONH-CH₂-
HO-CH₂-CH₂-

R₁

H-

H-

H-

H-

H-

H-

CH₃ -

R₃

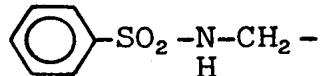


-COOH

-CONH₂

H₃C-SO₂-N-CH₂-H

H₃C-H₂C-SO₂-N-CH₂-H



CH₃ -

CH₃CH₂ -

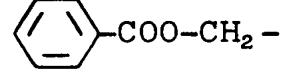
CH₃CH₂CH₂ -

CH₃(CH₂)₆-CH₂ -

H₃C-O-CH₂ -

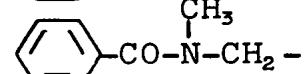
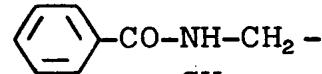
H₃C₂-O-CH₂ -

H₃C-COO-CH₂ -



H₂N-CH₂ -

CH₃CO-NH-CH₂ -



CH₃NHCONH-CH₂ -



R₁

$\text{CH}_3 -$

$\text{CH}_3 -$

$$\text{CH}_3 -$$

$$\text{CH}_3 -$$

$\text{CH}_3 -$

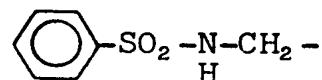
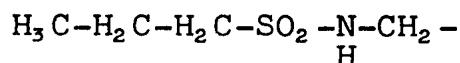
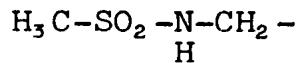
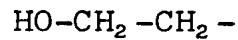
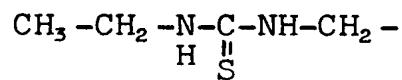
$\text{CH}_3 -$

$\text{CH}_3 -$

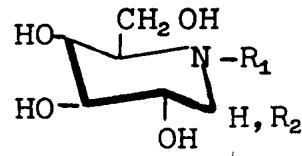
$\text{CH}_3 -$

$\text{CH}_3 -$

R₃



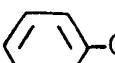
Verbindungen der Formel



Die nachstehend aufgeführten Beispiele umfassen bezüglich der Konfiguration am C-2-Atom sowohl α - als auch β -Form

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
H-	H ₂ N-CH ₂ -
H-	CH ₃ CO-NH-CH ₂ -
H-	 -CO-NH-CH ₂ -
H-	 -CO-N _{CH₃} -CH ₂ -
H-	CH ₃ NHCONH-CH ₂ -
H-	 -NHCONH-CH ₂ -
H-	CH ₃ -CH ₂ -N(C(=S)NH-CH ₂)-
H-	C ₂ H ₅ OCONH-CH ₂ -
H-	-COOH
H-	-COOC ₂ H ₅ -
H-	-CONH ₂
H-	H ₃ C-SO ₂ -N _H -CH ₂
H	H ₃ C-H ₂ C-H ₂ C-SO ₂ -N _H -CH ₂ -
H-	 -SO ₂ -N _H -CH ₂
H-	HO-CH ₂ -

 R_1

H-	$H_5C_2-COO-CH_2-$
CH_3-	H_2N-CH_2-
CH_3-	$CH_3CO-NHCH_2-$
CH_3-	 -CO-NH-CH ₂ -
CH_3-	 -CO-N(CH ₃)-CH ₂ -
CH_3-	$CH_3NHCONH-CH_2-$
CH_3-	 -NHCONH-CH ₂ -
CH_3-	$CH_3-CH_2-N(C(=S)NH)-CH_2-$
CH_3-	$C_2H_5OCONH-CH_2-$
CH_3-	-COOH
CH_3-	-COOC ₂ H ₅
CH_3-	-CONH ₂
CH_3-	$H_3C-SO_2-N(H)-CH_2-$
CH_3-	$H_3C-H_2C-H_2C-SO_2-N(H)-CH_2-$
CH_3-	 -SO ₂ -N(H)-CH ₂ -
CH_3-	HO-CH ₂ -
CH_3-	$H_5C_2-COO-CH_2-$
CH_3-	-OH
CH_3-	-SO ₃ H
CH_3-	-CN

 R_2

R₁

CH₃ -
CH₃ -
CH₃ -
CH₃ -
CH₃ -
CH₃ -

R₂

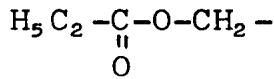
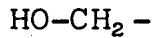
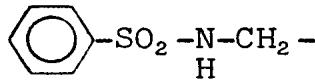
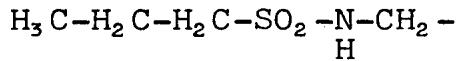
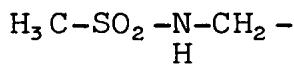
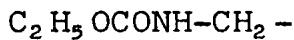
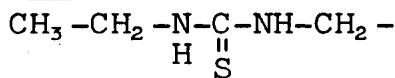
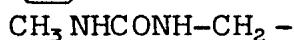
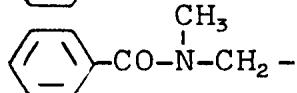
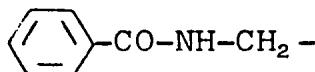
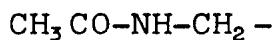
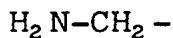
-OCH₃
-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃
-SH
-S-CH₂-CH₃
-NH₂
-NH-CH₃

Verbindungen der Formel



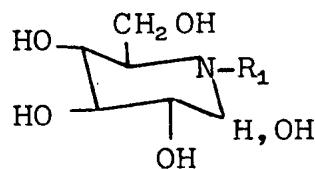
Die nachstehend aufgeführten Beispiele umfassen bezüglich der Konfiguration am C-2-Atom sowohl α - als auch β -Form

R_2



R_2	R_2
-OH	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
-CN	-SH
-SO ₃ H	-S-CH ₂ -CH ₃
-OCH ₃	-NH ₂
	-NH-CH ₃

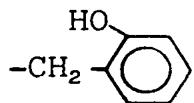
Verbindungen
der Formel



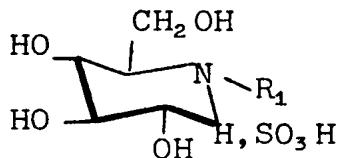
R_1

- CH₂-CH₃
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₃-
- CH₂-(CH₂)₁₆-CH₃-
- $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$
- CH₂-
- CH₂-CH=CH₂-
- CH₂-CH₂-OCH₃-
- CH₂-CH₂-N(CH₃)₂-

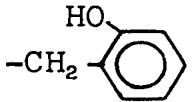
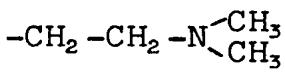
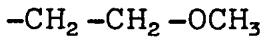
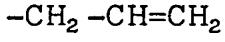
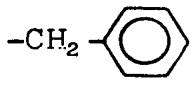
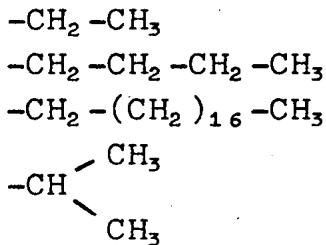
R₁



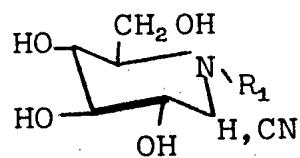
Verbindungen
der Formel



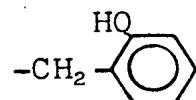
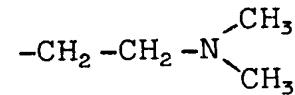
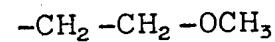
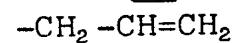
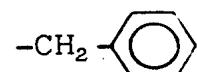
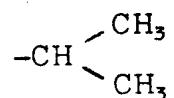
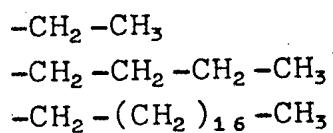
R₁



Verbindungen
der Formel



R₁



Die erfindungsgemäßen Inhibitoren eignen sich als Therapeutica für folgende Indikationen:

Prädiabetes, Gastritis, Obstipation, Karies, Atherosklerose und besonders Adipositas, Diabetes und Hyperlipoprotämie.

Zur Verbreiterung des Wirkungsspektrums kann es sich empfehlen, Inhibitoren für Glycosidhydrolasen, die sich gegenseitig in ihrer Wirkung ergänzen, zu kombinieren, sei es, daß es sich um Kombinationen der erfindungsgemäßen Inhibitoren untereinander oder um Kombinationen der erfindungsgemäßen Inhibitoren mit bereits bekannten handelt. So kann es spielsweise zweckmäßig sein, erfindungsgemäße Saccharase-Inhibitoren mit bereits bekannten Amylase-Inhibitoren zu kombinieren.

Vorteilhaft sind in manchen Fällen auch Kombinationen der erfindungsgemäßen Inhibitoren mit bekannten oralen Antidiabetica (β -cytotrope Sulfonylharnstoffderivate und/oder blutzuckerwirksame Biguanide) sowie mit blutlipid-senkenden Wirkstoffen wie z. B. Clofibrat, Nicotinsäure, Cholestyramin und andere.

Die Verbindungen können ohne Verdünnung, z. B. als Pulver oder in einer Gelatinehülle oder in Kombination mit einem Trägerstoff in einer pharmazeutischen Zusammensetzung appliziert werden.

Pharmazeutische Zubereitungen können eine größere oder kleinere Menge des Inhibitors enthalten, z. B. 0,1 % bis 99,5 %, in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen nicht-toxischen, inerten Trägerstoff, wobei der Trägerstoff eine oder mehrere feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungs-

mittel, Füllstoffe und/oder nichttoxisches, inertes und pharmazeutisch-verträgliches Formulierungshilfsmittel enthalten kann. Solche pharmazeutischen Zubereitungen liegen vorzugsweise in Form von Dosierungseinheiten vor, d. h. physikalisch-diskreten, eine bestimmte Menge des Inhibitors enthaltenden Einheiten, die einem Bruchteil oder einem Vielfachen der Dosis entsprechen, die zur Herbeiführung der gewünschten Hemmwirkung erforderlich sind. Die Dosierungseinheiten können 1, 2, 3, 4 oder mehr Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise eine genügende Menge Wirkstoff, um bei einer Applikation gemäß eines vorher bestimmten Dosierungsschemas einer oder mehrerer Dosierungseinheiten die gewünschte Hemmwirkung zu erzielen, wobei eine ganze, eine halbe, oder ein Drittel oder ein Viertel der Tagesdosis gewöhnlich zu allen, Haupt- und Nebenmahlzeiten am Tage verabreicht wird. Andere therapeutische Mittel können auch eingenommen werden. Obgleich die Dosierung und das Dosierungsschema in jedem Fall sorgsam abgewogen werden sollte, unter Anwendung gründlichen fachmännischen Urteils und unter Beachtung des Alters, des Gewichts und des Zustands des Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, wird die Dosierung gewöhnlich in einem Bereich zwischen etwa 1 bis etwa 1×10^4 SIE/kg des Körpergewichtes pro Tag liegen. In manchen Fällen wird man dabei eine ausreichende therapeutische Wirkung mit einer geringeren Dosis erreichen, während in anderen Fällen eine größere Dosis erforderlich sein wird.

Orale Applikation kann unter Verwendung fester und flüssiger Dosierungseinheiten durchgeführt werden, wie z. B. Pulver, Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulate, Suspensionen, Lösungen und dergleichen.

Pulver wird durch Zerkleinerung der Substanz in einer geeigneten Größe und Vermischen mit einem ebenfalls zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff hergestellt. Obgleich ein eßbares Kohlenhydrat, wie z. B. Stärke, Lactose, Saccharose oder Glucose normalerweise zu diesem Zwecke Verwendung findet und auch hier benutzt werden kann, ist es wünschenswert ein nicht metabolisierbares Kohlenhydrat, wie z. B. ein Cellulosederivat zu benutzen.

Süßmittel, Geschmackszusätze, Konservierungsstoffe, Dispergiermittel und Färbemittel können auch mitverwendet werden.

Die Kapseln können durch Zubereitung der oben beschriebenen Pulvermischung und durch Füllung bereits gebildeter Gelatinenhüllen hergestellt werden. Die Pulvermischung kann man vor dem Füllvorgang mit Gleitmitteln, wie z. B. Kieselgel, Talkum, Magnesiumstearat, Calciumstearat oder festem Polyäthylenglykol versetzen. Die Mischung kann man ebenfalls mit einem Desintegrator oder Lösungsvermittler, wie z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat oder Natriumcarbonat versetzen, um bei Einnahme der Kapsel die Zugänglichkeit des Inhibitors zu verbessern.

Die Anfertigung der Tabletten erfolgt zum Beispiel durch Herstellung einer Pulvermischung, grob oder feinkörnig, und Hinzufügung eines Gleitmittels und Desintegrators. Aus dieser Mischung formt man Tabletten. Eine Pulvermischung bereitet man vor durch Mischung der Substanz, welche in geeigneter Weise zerkleinert wurde und ergänzt ein Verdünnungsmittel oder eine andere Trägersubstanz wie oben beschreiben. Gegebenenfalls fügt man ein Bindemittel hinzu: z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidone, einen Lösungsverzögerer, wie z. B. Paraffin, einen Resorptionsbeschleuniger, wie z. B. ein quarternäres Salz und/oder ein

Adsorptionsmittel, wie z. B. Bentonit, Kaolin oder Dicalciumphosphat. Die Pulvermischung kann granuliert werden zusammen mit einem Bindemittel, wie z. B. Sirup, Stärkepaste, Akzienschleim, oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymerenmaterialien. Danach preßt man das Produkt durch ein grobes Sieb. Als Alternative hierzu kann man die Pulvermischung durch eine Tablettenmaschine laufen lassen und die sich ergebenen ungleichmäßig geformten Stücke bis auf Korngröße zerkleinern. Damit die entstandenen Körner nicht in den tablettenbildenden Düsen stecken bleiben, kann man sie mit einem Gleitmittel versetzen, wie z. B. Stearinäure, Stearatsalz, Talcum oder Mineralöl. Diese gleitfähig gemachte Mischung wird dann in Tablettenform gepreßt. Die Wirkstoffe können auch mit frei-fließenden inerten Trägerstoffen vereinigt werden und direkt in Tablettenform gebracht werden unter Auslassung der Granulat- oder Zerstückelungsschritte. Man kann das Produkt mit einer klaren oder opaken Schutzhülle versehen, z. B. einem Überzug aus Schellack, einem Überzug aus Zucker oder Polymer-substanzen und einer polierten Hülle aus Wachs. Farbstoffe können diesen Überzügen beigefügt werden, damit zwischen den verschiedenen Dosierungseinheiten unterschieden werden kann.

Die oral zu verabreichenden Zubereitungsformen, wie z. B. Lösungen, Syrup und Elixire, lassen sich in Dosierungseinheiten herstellen, so daß eine bestimmte Menge Präparat eine bestimmte Menge Wirkstoff enthält. Syrup kann so hergestellt werden, daß der Wirkstoff in einer wäßrigen Lösung, welche geeignete Geschmacksstoffe enthält, gelöst wird; Elixire werden unter Verwendung nichttoxischer, alkoholischer Trägerstoffe erhalten. Suspensionen kann man durch Dispergieren der Verbindung in einem nicht toxischen Trägerstoff darstellen. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z. B. äthoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyäthylensorbitester, Konservierungsmittel, geschmacksverbessernde Zusätze wie z. B. Pfefferminzöl oder Saccharin und dergl. können auch zugegeben werden.

Dosierungsvorschriften können auf der Kapsel angegeben werden. Überdies kann die Dosierung so abgesichert sein, daß der Wirkstoff verzögert abgegeben wird, z. B. durch Einhalten des Wirkstoffes in Polymerensubstanzen, Wachse oder dergl.

Zusätzlich zu den oben erwähnten pharmazeutischen Zusammensetzungen lassen sich auch diese Wirkstoffe enthaltende Lebensmittel herstellen ; beispielsweise Zucker, Brot, Kartoffelprodukte, Fruchtsaft, Bier, Schokolade und andere Konfektartikel, und Konserven, wie z. B. Marmelade, wobei zu diesen Produkten eine therapeutisch-wirksame Menge mindestens eines der erfindungsgemäßen Inhibitoren gegeben wurde.

Die unter Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe hergestellten Nahrungsmittel eignen sich sowohl zur Diät bei Patienten, die an Stoffwechselstörungen leiden als auch zur Ernährung gesunder Personen im Sinne einer Stoffwechselstörungen vorbeugenden Ernährungsweise.

Die erfindungsgemäßen Inhibitoren weisen weiterhin die Eigenschaft auf, in Tieren das Verhältnis des Anteiles an unerwünschtem Fett zum Anteil des erwünschten fettarmen Fleisches (mageres Fleisch) zugunsten des mageren Fleisches in hohem Maße zu beeinflussen. Dies ist von besonderer Bedeutung für die Aufzucht und Haltung von landwirtschaftlichen Nutztieren, z. B. in der Schweinemast, aber auch von erheblicher Bedeutung für die Aufzucht und Haltung von sonstigen Nutztieren und Zier-tieren. Die Verwendung der Inhibitoren kann weiterhin zu einer erheblichen Rationalisierung der Fütterung der Tiere führen, sowohl zeitlich, mengenmäßig wie auch qualitätsmäßig. Da sie eine gewisse Verzögerung der Verdauung bewirken, wird die Verweildauer der Nährstoffe im Verdauungstrakt verlängert, wodurch eine mit weniger Aufwand verbundene ad libitum-Fütterung ermöglicht wird. Weiterhin ergibt sich bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Inhibitoren in vielen Fällen eine erhebliche Einsparung von wertvollem Proteinfutter.

Die Wirkstoffe können somit praktisch in allen Bereichen der Tierernährung als Mittel zur Reduzierung des Fettansatzes sowie der Einsparung von Futtereiweiß verwendet werden.

Die Wirksamkeit der Wirkstoffe ist hierbei weitgehend unabhängig von der Art und dem Geschlecht der Tiere. Besonders wertvoll erweisen sich die Wirkstoffe bei Tierarten, die überhaupt oder in bestimmten Lebensabschnitten zu stärkerer Fetteinlagerung neigen.

Als Tiere, bei denen die Inhibitoren zur Reduzierung des Fettansatzes und/oder zur Einsparung von Futtereiweiß eingesetzt werden können, seien beispielsweise folgende Nutz- und Ziertiere genannt: Warmblüter wie Rinder, Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen, Katzen, Hunde, Kaninchen, Pelztiere, z. B. Nerze, Chinchilla, andere Ziertiere, z. B. Meerschweinchen und Hamster, Labor- und Zootiere, z. B. Ratten, Mäuse, Affen usw. Geflügel, z. B. Broiler, Hühner, Gänse, Enten, Truthähne, Tauben, Papageien und Kanarienvögel und Kaltblüter, wie Fische, z. B. Karpfen und Reptilien, z. B. Schlangen.

Die Menge der Wirkstoffe, die den Tieren zur Erreichung des gewünschten Effektes verabreicht wird, kann wegen der günstigen Eigenschaften der Wirkstoffe weitgehend variiert werden. Sie liegt vorzugsweise bei etwa 0,5 mg bis 2,5 g, insbesondere 10 bis 100 mg/kg Futter pro Tag. Die Dauer der Verabreichung kann von wenigen Stunden oder Tagen bis zu mehreren Jahren betragen. Die passende Menge Wirkstoff sowie die passende Dauer der Verabreichung stehen in engem Zusammenhang mit dem Fütterungsziel. Sie hängen insbesondere von der Art, dem Alter, dem Geschlecht, dem Gesundheitszustand und der Art der Haltung der Tiere ab und sind durch jeden Fachmann leicht zu ermitteln.

Die erfundungsgemäßen Wirkstoffe werden den Tieren nach den üblichen Methoden verabreicht. Die Art der Verabreichung hängt insbesondere von der Art, dem Verhalten und dem Allgemeinzustand der Tiere ab. So kann die Verabreichung einmal oder mehrmals täglich, in regelmäßigen oder unregelmäßigen Abständen, oral erfolgen. Aus Zweckmäßigkeitsgründen ist in den meisten Fällen eine orale Verabreichung, insbesondere im Rhythmus der Nahrungs- und/oder Getränkeaufnahme der Tiere, vorzuziehen.

Die Wirkstoffe können als reine Stoffe oder in formulierter Form verabreicht werden, wobei die formulierte Form sowohl als Präfix, also in Mischung mit nichttoxischen inerten Trägerstoffen beliebiger Art, als auch als Teil einer Gesamtration in Form eines Beifutters bzw. als Mischungsbestandteil eines alleinigen Mischfutters zu verstehen ist. Mit eingeschlossen ist auch die Applikation geeigneter Zubereitungen über das Trinkwasser.

Die Wirkstoffe können gegebenenfalls in formulierter Form auch zusammen mit anderen Nähr- und Wirkstoffen, z. B. Mineralsalzen, Spurenelementen, Vitaminen, Eiweißstoffen, Energieträgern (z. B. Stärke, Zucker, Fette), Farbstoffen und/oder Geschmacksstoffen oder anderen Futterzusatzstoffen, wie z. B. Wachstumsförderern, in geeigneter Form verabreicht werden. Die Wirkstoffe können den Tieren vor, während oder nach der Nahrungsaufnahme gegeben werden.

Empfehlenswert ist die orale Verabreichung zusammen mit dem Futter und/oder Trinkwasser, wobei je nach Bedarf die Wirkstoffe der Gesamtmenge oder nur Teilen des Futters und/oder Trinkwassers zugegeben werden.

Die Wirkstoffe können nach üblichen Methoden durch einfaches Mischen als reine Stoffe, vorzugsweise in fein verteilter

Form oder in formulierter Form in Mischung mit eßbaren, nichttoxischen Trägerstoffen, gegebenenfalls auch in Form eines Premix oder eines Futterkonzentrates, dem Futter und/oder dem Trinkwasser beigefügt werden.

Das Futter und/oder Trinkwasser kann beispielsweise die erfundungsgemäßen Wirkstoffe in einer Konzentration von etwa 0,01 bis 5,0 %, insbesondere 0,02 bis 2,0 % (Gewicht) enthalten. Die optimale Höhe der Konzentration des Wirkstoffs im Futter und/oder Trinkwasser ist insbesondere abhängig von der Menge der Futter- und /oder Trinkwasseraufnahme der Tiere und kann durch jeden Fachmann leicht ermittelt werden.

Die Art des Futters und seine Zusammensetzung ist hierbei ohne Belang. Es können alle gebräuchlichen, handelsüblichen oder speziellen Futterzusammensetzungen verwendet werden, die vorzugsweise das übliche, für eine ausgewogene Ernährung notwendige Gleichgewicht aus Energie- und Eiweißstoffen, einschließlich Vitaminen und Mineralstoffen enthalten. Das Futter kann sich beispielsweise zusammensetzen aus pflanzlichen Stoffen, z. B. Ölkuchenschroten, Getreideschroten, Getreideneberprodukt en, aber auch aus Heu, Gärfutter, Rüben und anderen Futterpflanzen, aus tierischen Stoffen, z. B. Fleisch- und Fischprodukte, Knochenmehl, Fette, Vitamine, z. B. A, D, E, K und B-Komplex sowie spezielle Proteinquellen, z. B. Hefen sowie bestimmte Aminosäuren und Mineralstoffen und Spurenelementen, wie z. B. Phosphor und Eisen, Zink, Mangan, Kupfer, Kobalt, Jod usw.

Premixe können vorzugsweise etwa 0,1 bis 50 %, insbesondere 0,5 bis 5,0 % (Gewicht) z.B. N-Methyl-1-desoxynojirimycin neben beliebigen eßbaren Trägerstoffen und/oder Mineralsalzen, z.B. kohlensaurem Futterkalk enthalten und werden nach den üblichen Mischmethoden hergestellt.

Mischfutter enthalten vorzugsweise 0,001 bis 5,0 %, insbesondere 0,02 bis 2,0 % (Gewicht) beispielsweise an N-Methyl-1-desoxy-nojirimycin neben den üblichen Rohstoffkomponenten eines Mischfutters, z. B. Getreideschrote oder -nebenprodukte, Öl-kuchenschrote, tierisches Eiweiß, Mineralien, Spurenelemente und Vitamine. Sie können nach den üblichen Mischmethoden hergestellt werden.

Vorzugsweise in Premixen und Mischfuttermitteln können die Wirkstoffe gegebenenfalls auch durch ihre Oberfläche bedeckenden geeigneten Mittel, z. B. mit nichttoxischen Wachsen oder Gelatine vor Luft, Licht und/oder Feuchtigkeit geschützt werden.

Beispiel für die Zusammensetzung eines fertigen Mischfutters, für Geflügel, das einen erfindungsgemäßen Wirkstoff enthält:

200 g Weizen, 340 g Mais, 360,3 g Sojaschrot, 60 g Rindertalg, 15 g Dicalciumphosphat, 10 g Calciumcarbonat, 4 g jodiertes Kochsalz, 7,5 g Vitamin-Mineral-Mischung und 3,2 g Wirkstoff-Premix ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

Die Vitamin-Mineral-Mischung besteht aus:

6000 I.E. Vitamin A, 1000 I.E. Vitamin D₃, 10 mg Vitamin E, 1 mg Vitamin K₃, 3 mg Riboflavin, 2 mg Pyridoxin, 20 mcg Vitamin B₁₂, 5 mg Calciumpantothenat, 30 mg Nikotinsäure, 200 mg Cholinchlorid, 200 mg Mn SO₄ x H₂O, 140 mg Zn SO₄ x 7H₂O, 100 mg Fe SO₄ x 7H₂O und 20 mg Cu SO₄ x 5H₂O.

Der Wirkstoff-Premix enthält z. B. N-Methyl-1-desoxy-nojirimycin in

der gewünschten Menge, z. B. 1600 mg und zusätzlich 1 g DL-Methionin sowie so viel Sojabohnenmehl, daß 3,2 g Premix entstehen.

Beispiel für die Zusammensetzung eines Schweinemischfutters, das einen Wirkstoff der Formel I enthält:

630 g Futtergetreideschrot (zusammengesetzt aus 200 g Mais-, 150 g Gerste-, 150 g Hafer- und 130 g Weizenschrot), 80 g Fischmehl, 60 g Sojaschrot, 58,8 g Tapiokamehl, 38 g Bierhefe, 50 g Vitamin-Mineral-Mischung für Schweine (Zusammensetzung, z. B. wie beim Kükenfutter) 30 g Leinkuchenmehl, 30 g Maiskleberfutter, 10 g Sojaöl, 10 g Zuckerrohrmelasse und 2 g Wirkstoff-Premix (Zusammensetzung z. B. beim Kükenfutter) ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

Die angegebenen Futtergemische sind vorzugsweise zur Aufzucht und Mast von Küken bzw. Schweinen abgestimmt, sie können jedoch in gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung auch zur Aufzucht und Mast anderer Tiere verwendet werden.

Die Inhibitoren können einzeln oder aber auch in beliebigen Mischungen untereinander verwendet werden.

Saccharase-Inhibitionstest in vitro

Der Saccharase-Inhibitionstest in vitro ermöglicht die Bestimmung der enzyminhibitorischen Aktivität einer Substanz durch den Vergleich der Aktivität des solubilisierten intestinalen Disaccharidasen-Komplexes in Gegenwart bzw. in Abwesenheit (sog. 100%-Wert) des Inhibitors. Als Substrat, welches die Spezifität des Inhibitionstestes bestimmt, dient

dabei eine praktisch Glucose-freie Saccharose (Glucose < 100 ppm); die Enzymaktivitätsbestimmung basiert auf der spektralphotometrischen Bestimmung freigesetzter Glucose mittels Glucose-Dehydrogenase und Nicotinamid-adenin-dinucleotid als Cofaktor.

Eine Saccharase-Inhibitor-Einheit (SIE) ist definiert als diejenige inhibitorische Aktivität, welche in einem definierten Testansatz eine vorgegebene saccharolytische Aktivität um eine Einheit (Saccharase-Einheit = SE) reduziert; die Saccharase-Einheit ist dabei als diejenige Enzymaktivität definiert, welche unter vorgegebenen Bedingungen ein μ mol Saccharose pro min spaltet und damit zur Freisetzung von je ein μ mol Glucose, welche im Test bestimmt wird, und Fructose, welche im Test nicht erfaßt wird, führt.

Der intestinale Disaccharidasen-Komplex wird aus Schweinedünndarm-Mucosa durch tryptische Verdauung, Fällung aus 66% Äthanol bei -20°C, Aufnehmen des Präcipitates in 100 mM Phosphat-Puffer, pH 7,0 und abschließende Dialyse gegen denselben Puffer gewonnen.

10 μ l einer Probelösung, die so angesetzt ist, daß die Extinktion des Testansatzes mindestens 10%, jedoch nicht mehr als 25% unter der des 100%-Wertes liegt, werden mit 100 μ l einer Verdünnung des intestinalen Disaccharidasen-Komplexes in 0,1 M Maleinat-Puffer, pH 6,25, versetzt und für 10 min bei 37°C vortnkubiert. Die Verdünnung des Disaccharidasen-Komplexes ist auf eine Aktivität von 0,1 SE/ml einzustellen.

Anschließend wird die saccharolytische Reaktion durch Zugabe von 100 µl einer 0,4 M Lösung von Saccharose ("SERVA 35579") in 0,1 M Maleinat-Puffer, pH 6,25 gestartet und nach einer Inkubationsdauer von 20 min bei 37°C durch die Zugabe von 1 ml Glucose-Dehydrogenase-Reagenz (1 Fläschchen Glucose-Dehydrogenase-Mutarotase-Gemisch lyophilisiert ("MERCK 14053") und 331,7 mg β-Nicotinamid-adenin-dinucleotid (freie Säure, "BOEHRINGER" Reinheitsgrad I) in 250 ml 0,5 M Tris-Puffer, pH 7,6 gelöst) abgestoppt. Zum Nachweis der Glucose wird 30 min bei 37°C inkubiert und schließlich bei 340 nm gegen einen Reagenzienblank (mit Enzym, jedoch ohne Saccharose) photometriert.

Die Berechnung der Hemmaktivität von Inhibitoren ist dadurch erschwert, daß schon geringfügige Änderungen im Testsystem, beispielsweise ein geringfügig von Bestimmung zu Bestimmung variierender 100%-Wert, von nicht mehr zu vernachlässigendem Einfluß auf das Testergebnis sind. Man umgeht diese Schwierigkeiten, indem man bei jeder Bestimmung einen Standard mitlaufen läßt; als Standard dient ein Saccharase-Inhibitor der Formel C₂₅H₄₃O₁₈N, welcher eine spezifische Hemmaktivität von 77 700 SIE/g aufweist und bei eingesetzten Mengen von 10 bis 20 ng im Test zu einer Hemmung von oben spezifizierter Größenordnung führt. Bei Kenntnis der Differenz der Extinktionen bei 340 nm von 100%-Wert und durch Standard gehemmtem Ansatz läßt sich aus der Extinktionsdifferenz von 100%-Wert und durch die Probelösung gehemmtem Ansatz unter Berücksichtigung der eingesetzten Menge an Inhibitor in bekannter Weise dessen spezifische Hemmaktivität errechnen, ausgedrückt in Saccharase-Inhibitor-Einheiten pro Gramm (SIE/g).

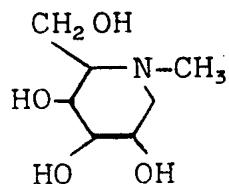
Spezifische saccharaseinhibitorische Aktivität in vitro

1-Desoxynojirimycin 465 000 SIE/g
N-Methyl-1-desoxynojirimycin 2 330 000 SIE/g

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1 :

N-Methyl-1-desoxynojirimycin



Zu 4 ml 98 %iger Ameisensäure gibt man unter Eiskühlung 3,2 g 1-Desoxynojirimycin und 2 ml 30 %igen wäßrigen Formaldehyd. Anschließend wird 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Aceton. Es fällt ein harzartiger Niederschlag aus. Man dekantiert die Acetonlösung ab und wäscht das Harz mehrfach mit Aceton nach. Der Rückstand wird anschließend in destilliertem Wasser gelöst und die Lösung durch Zugebung von basischem Ionenaustauscher in der ⁰OH-Form (Amberlite JRA 410) von Ameisensäure befreit. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert und die wäßrige Lösung unter verminderterem Druck zur Trockne gebracht. Zurück bleiben 3,0 g harziges N-Methyl-1-Desoxynojirimycin. Die Verbindung kann durch Chromatographie an Cellulose weiter gereinigt werden. Als Fließmittel wird wasserhaltiges Butanol verwendet.

Massenspektrum : Der wichtigste Peak im oberen Massenbereich findet sich bei $m/e = 146$ ($M-\text{CH}_2\text{OH}$).

Zur weiteren Charakterisierung wird die Verbindung mit Acet-anhydrid/Pyridin 1:1 bei Raumtemperatur in die peracetylierte Verbindung, N-Methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-deoxynojirimycin, überführt. Von diesem Derivat wurde bei 100 MHz ein Protonenresonanzspektrum in CDCl_3 gemessen :

Zwischen $\delta = 2,0$ und $2,1$ ppm findet man 4 Singletts für zusammen 12 Protonen, die den Methylgruppen der O-Acetylgruppen entsprechen ($\text{CH}_3-\text{O}-\overset{\text{C}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$).

Die an N gebundene Methylgruppe ($\text{CH}_3-\overset{\text{N}}{\text{C}}-$) findet man als Singlett bei $\delta = 2,45$ ppm. Zwischen $\delta = 2,1$ und $2,5$ ppm absorbieren als schlecht aufgelöste Multipletts zwei Protonen an einem an Stickstoff gebundenen C-Atom ($\text{H}-\overset{\text{C}}{\underset{\text{N}}{\text{C}}}-$).

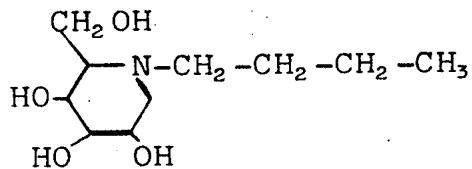
Ein weiteres derartiges Proton erscheint als Dublett von einem Dublett ($J_1 = 11$ Hz; $J_2 = 4$ Hz) bei $\delta = 3,18$ ppm.

Bei $\delta = 4,16$ und $\delta = 4,22$ ppm absorbiert eine Methylengruppe ($-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$) als AB-System. Die restlichen drei Protonen

($-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$) findet man als Multiplett zwischen $\delta = 4,9$ und $5,2$ ppm.

Beispiel 2 :

N-n-Butyl-1-desoxynojirimycin



Zu 3,2 g 1-Desoxynojirimycin (0,02 Mol) in 40 ml absolutem Methanol gibt man nacheinander unter Eiskühlung und Röhren 12,5 ml n-Butyraldehyd 0,01 Mol methanolische HCl und 1,5 g NaCNBH₃. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann engt man am Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst und 3 x mit je 30 ml CHCl₃ extrahiert. Die wäßrige Phase wird erneut zur Trockne gebracht, der Rückstand wird in 30 ml H₂O aufgenommen und auf eine 50 cm lange und 2 cm weite Säule aufgetragen, die mit stark basischem Ionenaustauscher in der OH[⊖]-Form (Amberlite IRA 400 oder Dowex 1 x 2) gefüllt ist.

Es wird mit Wasser eluiert und die einzelnen Fraktionen werden dünnenschichtchromatographisch untersucht. (Kieselgelplatten; Laufmittel : Essigester/Methanol/Wasser/25%iger Ammoniak 100:60:40:2; Sprühreagenz : KMnO₄-Lösung). Die Fraktionen, die N-n-Butyl-1-desoxynojirimycin enthalten werden zusammengefaßt und die wäßrige Lösung am Fraktionsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton versetzt, wobei Kristallisation eintritt.

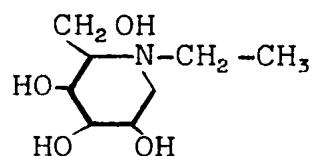
Die Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton kurz nachgewaschen und getrocknet. Es werden 3 g N-n-Butyl-1-desoxynojirimycin vom Schmelzpunkt 126-127°C erhalten.

Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 188$ ($M-\text{CH}_2\text{OH}$) und $m/e = 176$ ($M-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Bei weniger reaktionsfähigen Aldehyden wurde dem Reaktionsansatz zur Bindung des Reaktionswassers Molekularsieb 3\AA zugesetzt.

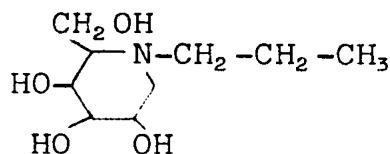
Analog zu dieser Vorschrift wurden hergestellt :

N-Aethyl-1-desoxynojirimycin



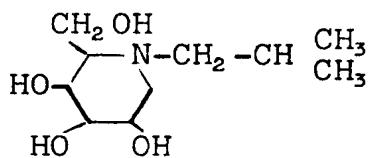
Massenspektrum : Intensiver Peak bei $m/e = 160$ ($M-\text{CH}_2\text{OH}$).

N-n-Propyl-1-desoxyjojirimycin



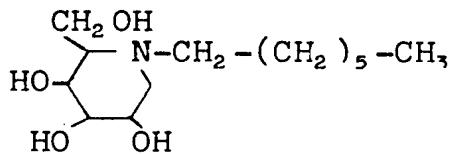
Massenspektrum : Intensiver Peak bei $m/e = 174$ ($M-\text{CH}_2\text{OH}$). Außerdem Peaks bei $m/e = 206$ ($M+\text{H}$) und $m/e = 204$ ($M-\text{H}$).

N-iso-Butyl-1-desoxynojirimycin



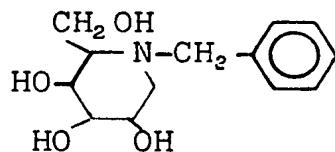
Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 188$ ($M-\text{CH}_2\text{OH}$), $m/e = 176$ ($M-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) $m/e = 220$ ($M+\text{H}$) und $m/e = 218$ ($M-\text{H}$).

N-n-Heptyl-1-desoxynojirimycin



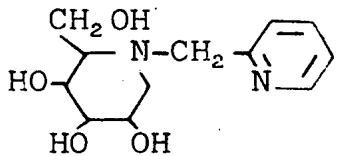
Massenspektrum : Der wichtigste Peak im oberen Massenbereich liegt bei $m/e = 230$ ($M-\text{CH}_2\text{OH}$). Außerdem findet man Peaks bei $m/e = 262$ ($M+\text{H}$) und 260 ($M-\text{H}$).

N-Benzyl-1-desoxynojirimycin



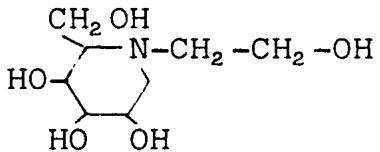
Massenspektrum : Den wichtigsten Peak im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 222$ ($M-\text{CH}_2\text{OH}$).

N-(2-Pyridyl)-methyl-1-desoxynojirimycin



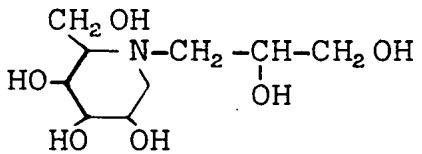
Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 255$ ($M+H$), $m/e = 236$ ($M-H_2O$) und $m/e = 223$ ($M-CH_2OH$).

N-2-Hydroxyethyl-1-desoxyojirimycin



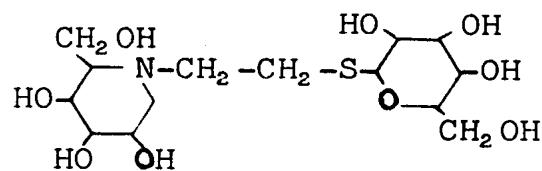
Massenspektrum : Der wichtigste Peak im oberen Massenbereich liegt bei $m/e = 176$ ($M-CH_2OH$).

N-2,3-Dihydroxy-n-propyl-1-desoxynojirimycin



Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich liegen bei $m/e = 206$ ($M-CH_2OH$) und $m/e = 176$. Die Substanz ist ein Gemisch zweier diastereomerer Verbindungen.

N-(S- β -D-Glucopyranosyl-2-mercaptoproäthyl)-1-desoxynojirimycin



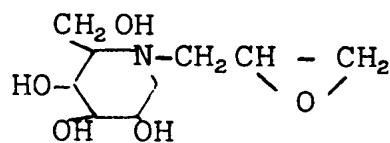
Massenspektrum : Das Massenspektrum wurde von der in Pyridin/Acetanhydrid peracetylierten Verbindung gemessen.

Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 648$ ($M-\overset{\underset{||}{\text{O}}}{\text{CH}_2}\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$) , $m/e = 588$ und $m/e = 344$.

O

Der für die Umsetzung benötigte Aldehyd wurde aus O-acetylierter L-Thioglucose und Chloracetaldehyd gewonnen. Die Abspaltung der Acetylgruppen erfolgte im Endprodukt durch Umesterung mit katalytischen Mengen NaOCH_3 in MeOH .

N-Oxiranyl-methyl-1-desoxynojirimycin

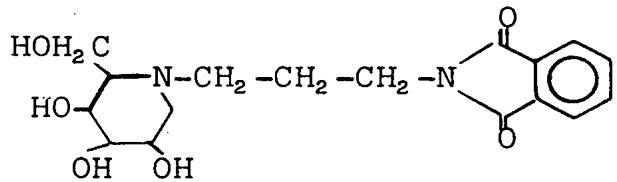


Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 219$ (M), $m/e = 202$, $m/e = 188$ ($M-\text{CH}_2\text{OH}$) und $m/e = 176$ ($M-\overset{\underset{||}{\text{O}}}{\text{CH}}-\text{CH}_2$).

O

Die Substanz ist ein Gemisch zweier diastereomerer Verbindungen.

N-(3-N-Phthalimido-n-propyl)-l-desoxynojirimycin

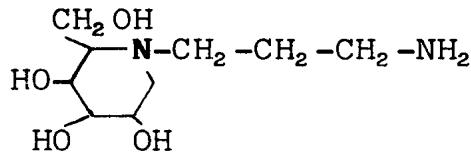


Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich wurden bei m/e = 348, m/e = 319 (M-CH₂OH), m/e = 301, m/e = 200, m/e = 188, m/e = 174, m/e 160 und m/e = 147 gefunden.

In diesem Fall wurde auf die Chromatographie an basischen Ionenaustauscher verzichtet und die Verbindung durch Auskochen mit Aceton und Umkristallisation aus Aethanol gereinigt.

F.P. : 208-210°C.

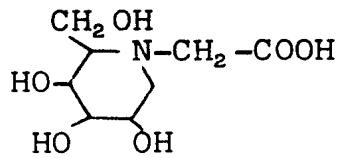
N-(3-Amino-n-propyl)-l-desoxynojirimycin



Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich liegen bei m/e = 189 (M-CH₂OH) und m/e = 146.

Die Verbindung wurde aus obiger Phthalimidoverbindung durch Hydrazinolyse in Methanol gewonnen.

N-(1-Desoxynojirimycin-yl)-essigsäure

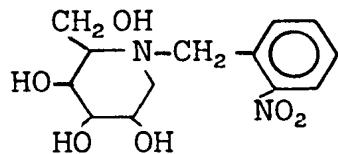


Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 203$ ($M-H_2O$), $m/e = 159$, $m/e = 145$ und $m/e = 100$.

Die Reinigung der Verbindung erfolgte nicht durch Chromatographie über basischen Austauscher, sondern durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser.

F.P. : 187-188°C.

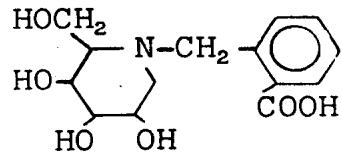
N-o-Nitrobenzyl-1-desoxynojirimycin



Rf-Wert : 0,85 (auf DC-Fertigplatten der Firma Merck Kieselgel 60; Fließmittel : Essigester/Methanol/ H_2O /25%iger Ammoniak 100:60:40:2).

Zum Vergleich : Rf-Wert von 1-Desoxynojirimycin : 0,3.

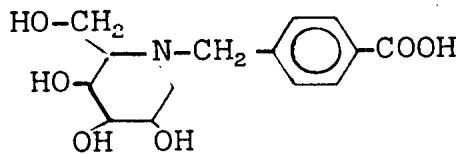
N-o-Carboxybenzyl-l-desoxynojirimycin



Rf-Wert : 0,7 (Platten und Fließmittel wie bei vorstehender Verbindung angegeben).

Zur Reinigung wurde die Verbindung wie oben angegeben über basischen chromatographiert, wobei aber zum Schluß mit 1%iger Essigsäure eluiert wurde.

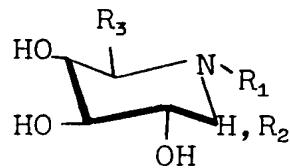
N-p-Carboxybenzyl-l-desoxynojirimycin



Rf-Wert : 0,7 (Platten und Fließmittel wie oben angegeben). Auch hier wurde die Verbindung mit 1%iger Essigsäure vom basischen Austauscher eluiert.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



in der

R_1 H oder einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten aromatischen oder heterocyclischen Rest darstellt und

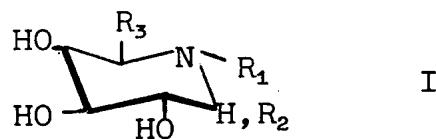
R_2 -H, -OH, -OR', -SH, SR', -NH₂, -NHR', -N₂^{R'}
R, NH₂CH₂-, NHR'-CH₂-, NR'R''-CH₂-, -COOH, -COOR',
HO-CH₂-, R'CO-NHCH₂-, RCO-NR''CH₂-, R'SO₂NHCH₂-,
R'SO₂-NR''CH₂-, -SO₃H, -CN, -CONH₂, -CONHR' oder
-CONR'R'' bedeutet und

R_3 die für R_1 gegebene Bedeutung annehmen kann, vorzugsweise für -H, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂-NH₂, NHR'-CH₂-, NR'R''-CH₂-, R'CONH-CH₂-, R'CO-NR''CH₂-, Hal-CH₂-, R'O-CH₂-, R'COOCH₂-, R'SO₂O-CH₂-, R'SO₂NHCH₂-, R'SO₂-NR''CH₂-, R'NH-CO-NH-CH₂-, R'NHCS-NH-CH₂-, R'O-CO-NH-CH₂-, -CN, -COOH, -COOR', -CONH₂, -CONHR', -CONR'R'' steht, wobei R' , R'' die vorstehend für R_1 genannten Bedeutungen annehmen kann

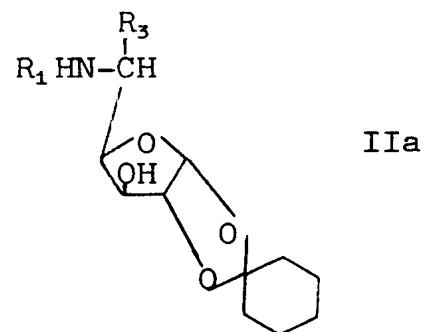
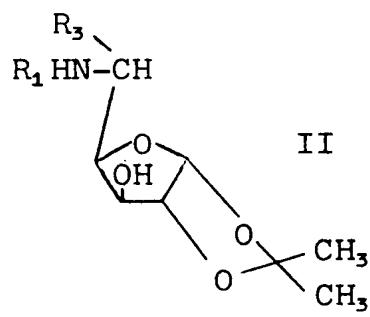
und wobei für den Fall $R_3 = -CH_2OH$ und $R_2 = H$ oder OH R_1 ein gegebenenfalls substituierter, geradkettiger verzweigter oder cyclischer gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder heterocyclischer Rest ist, d.h. daß R_1 nicht H ist und für den Fall $R_3 = H$ und $R_2 = H, OH, SO_3H, -CN$ und CH_2-NH_2 R_1 ein gegebenenfalls substituierter, geradkettiger verzweigter oder cyclischer gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder heterocyclischer Rest ist, d.h. daß R_1 nicht H ist und für den Fall $R_3 = -CH_2-NH_2$ und $R_2 = OH$ R_1 ein gegebenenfalls substituierter, geradkettiger verzweigter oder cyclischer gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder heterocyclischer Rest ist, d.h. daß R_1 nicht H ist.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, bei denen R_1 , R' und R'' einen Alkylrest mit 1 bis 30 insbesondere 1 bis 18 C-Atomen, einen Alkenylrest oder Alkinylrest mit 2 bis 18 insbesondere 3 bis 10 C-Atomen, einen mono-bi- oder tricyclischen Rest mit 3 bis 10 C-Atomen, der gesättigt, einfach oder doppelt ungesättigt sein kann, einen Arylrest mit 6 oder 10 C-Atomen, einen heterocyclischen Rest mit 3 bis 8, insbesondere 3 bis 6 Ringgliedern, der 1,2,3 oder 4 Heteroatome, insbesondere N, O, S enthalten kann und an den ein Benzolring oder ein weiterer Heterocyclus der genannten Art an kondensiert sein kann, wobei die genannten Reste 1 bis 5 insbesondere 1, 2 oder 3 Substituenten tragen können, bezeichnen.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 2, bei denen R₂ für -H, -OH, -SO₃H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₂NH- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alky}\underline{\text{l}}$ oder -CH₂NH-C(=O)- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alky}\underline{\text{l}}$ steht.
4. Verbindungen gemäß Anspruch 3, bei denen R₂ für -H, -SO₃H oder -CN steht.
5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 und 2 bei denen R₂ für -H steht.
6. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, bei denen R₃ für -H, -CH₂OH, -CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂-NH- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alky}\underline{\text{l}}$ oder -CH₂NH-CO- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alky}\underline{\text{l}}$ steht.
7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, bei denen R₃ für -CH₂OH steht.
8. Verbindungen gemäß Anspruch 1, bei denen R₂ für Wasserstoff und R₃ für -CH₂OH steht.
9. N-(n-Heptyl)-1-desoxynojirimycin.
10. N-Methyl-1-desoxynojirimycin.
11. N-Aethyl-1-desoxynojirimycin.
12. N-Benzyl-1-desoxynojirimycin.
13. N-(n-Butyl)-1-desoxynojirimycin.
14. N-(β-Hydroxiäethyl)-1-desoxynojirimycin.
15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

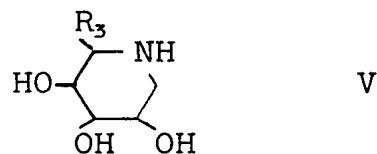


in der R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II oder IIa in der R_1 und R_3 die oben angegebene Bedeutung



besitzen, zur Entfernung der Schutzgruppen der Säurehydrolyse unterwirft und die Verbindungen der Formel I mit $R_1 = -OH$ als solche isoliert oder gegebenenfalls zu weiteren Verbindungen der Formel I umsetzt.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_1 und R_3 die oben angegebene Bedeutungen haben und R_2 für Wasserstoff steht, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel V



a) mit Carbonylverbindungen der Formel VI



in der

R_6 , R_7 entweder H bedeuten oder die oben für R_1 angegebene Bedeutung besitzen oder Glieder eines alicyclischen oder heterocyclischen Ringes sind, in Gegenwart eines Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittels umgesetzt oder

b) mit reaktiven Alkylierungsmitteln der Formel IX



in der R₁ die oben für Alkyl angegebene Bedeutung besitzt und z eine bei Alkylierungsmitteln gebräuchliche leicht austretende Gruppe darstellt, umsetzt und die Ansätze in üblicher Weise aufarbeitet.

17. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 14 und gegebenenfalls pharmazeutisch geeigneten Zusatzstoffen.
18. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls unter Verwendung pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe formuliert.
19. Verfahren zur Beeinflussung des Kohlenhydrat- und/oder Lipidstoffwechsels, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 14 Menschen oder Tieren appliziert.
20. Verwendung einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 14 bei der Behandlung von Adipositas, Diabetes und/oder Hyperlipämie.
21. Tierfuttermittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 14
22. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 14 bei der Tierernährung.